

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD
LYON I

U.E.R. MÉDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1976 N° 198

TITRE DE LA THÈSE

Les gammopathies "bi et oligoclonales"

A PROPOS D'UNE SÉRIE PERSONNELLE DE 36 OBSERVATIONS.

THÈSE

présentée à l'Université Claude Bernard Lyon I
et soutenue publiquement le 1er juin 1976
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LATHUILLIÈRE Bertrand

né le 14 juin 1946

à La Clayette (Saône & Loire)

**UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD
LYON I**

U.E.R. MÉDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1976 N° 198

TITRE DE LA THÈSE

Les gammopathies "bi et oligoclonales"

A PROPOS D'UNE SÉRIE PERSONNELLE DE 38 OBSERVATIONS.

THÈSE

**présentée à l'Université Claude Bernard Lyon I
et soutenue publiquement le 1er juin 1976
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE**

par

LATHUILLIÈRE Bertrand

né le 14 juin 1946

à La Clayette (Saône & Loire)



	<u>/ p a g e / (du tableau)</u> <u>(synoptique)</u>
<u>Série personnelle : observations n° 1 à 36</u>	
1 , 2 , 3 , 4 , 5 ,	81
6 , 7 , 8 , 9 ,	82
10 , 11 , 12 , 13 ,	83
14 , 15 , 16 , 17	84
18 , 19 , 20 , 21	85
22 , 23 , 24 , 25	86
26 , 27 , 28 , 29	87
30 , 31	88
32 , 33 , 34	89
35 , 36	90
Série de la littérature : 78 observations	
37 , 38 , 39 , 40 , 41 , 42 , 43 , 44	93
45 , 46 , 47 , 48 , 49	94
50 , 51 , 52 , 53 , 54	95
55 , 56 , 57 , 58 , 59	96
60 , 61 , 62 , 63 , 64 , 65	97
66 , 67 , 68 , 69 , 70	98
71 , 72 , 73 , 74 , 75	99
76 , 77 , 78 , 79	100
80 , 81 , 82 , 83 , 84 , 85 , 86	101
87 , 88 , 89 , 90 , 91 , 92	102
93 , 94 , 95 , 96	103
97 , 98 , 99 , 100 , 101	104
102 , 103 , 104 , 105 , 106 , 107	105
108 , 109	106
110 , 111 , 112 , 113 , 114	107 .

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : l'rofesseur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : M. PONCET

Troisième Vice-Président : M. BONNET
=====

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :
=====

MEDECINE : SUD - OUEST : Directeur : M. le Professeur J. ROBERT
GRANGE - BLANCHE : Directeur : M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS - CARREL : Directeur : M. le Professeur C. GIROD
LYON - NORD : Directeur : M. le Professeur J.P. GARIN
Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. le Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : M. le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : M. le Professeur L. ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du Conseil d'U.E.R. : M. le Professeur R. GUILLET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. le Professeur H. BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : M. le Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : M. le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. le Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (MCA)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 :

Directeur : M. le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 :

Directeur : M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

OBSERVATOIRE : Directeur : M. le Professeur J.H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. le Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : M. le Professeur J. MATHIEU
=====

A mes Parents,

Que ce travail puisse traduire mon affection
et ma reconnaissance

A ma Soeur,

A tous mes Amis.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Edouard Lejeune.

Au cours d'un semestre d'externat et de trois années de spécialité passés à son contact, nous avons apprécié autant ses qualités humaines de bienveillance et de simplicité, que son sens clinique exceptionnel et sa vaste culture médicale.

Nous sommes fier d'avoir été son élève.

Il a bien voulu nous confier ce travail et nous a, maintes fois, conseillé dans son élaboration.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond attachement
et de notre respectueuse admiration.

A nos Juges ,

Monsieur le Professeur L. Revol ,

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être l'un de nos Juges et nous a permis d'utiliser un grand nombre d'observations de son Service.

Nous le remercions très vivement et le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur R. Creyssel ,

Il nous a prodigué, tout au long de ce travail, l'aide la plus efficace et les conseils les plus éclairés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé P. Queneau ,

Ses talents de clinicien, son dynamisme, la clarté de ses exposés, son extrême gentillesse en toutes circonstances, font notre admiration.

Au cours des longues heures que nous avons passées ensemble, et notamment dans la mise au point de cette Thèse, il a toujours régné entre nous un climat chaleureux de compréhension et d'amitié.

C'est bien imparfaitement que nous le remercions ici.

A Monsieur le Professeur G. Vignon ,

C'est dans son Service que prit corps, au cours d'un semestre d'externat, notre vocation de rhumatologue. Nous avons été vivement impressionné par l'étendue de son savoir, l'élégance de son enseignement transmis avec clarté et dynamisme.

Nous le remercions de nous avoir confié, pour ce travail, trois observations de son Service et nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. Bouvier ,

Nous avons apprécié son esprit d'analyse et l'harmonie de son sens clinique.

Nous sommes heureux d'avoir pu bénéficier de son enseignement.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. Meunier ,

Nous avons été séduit par la rigueur de son raisonnement et la clarté de son esprit scientifique.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sentiments respectueux.

Nous remercions très vivement pour les observations
qu'ils nous ont aimablement confiées,

Monsieur le Professeur G. Bonamour ,

Monsieur le Professeur J. Brun ,

Monsieur le Professeur M. Pont ,

Monsieur le Professeur J. Thivolet ,

Monsieur le Professeur P. Brette ,

Monsieur le Professeur J.C. Kalb ,

Monsieur le Professeur D. Collomb ,

Monsieur le Professeur J. Pasquier ,

Monsieur le Professeur J. Favre-Gilly ,

Messieurs le Professeur J. Duverne

le Professeur C.P. Brizard (Saint-Etienne)

Monsieur le Docteur C. Ollagnier ,

Monsieur le Docteur M. Mégard ,

Monsieur le Docteur J. Bothier ,

Monsieur le Docteur M. Falconnet , (Mâcon)

Monsieur le Docteur C. Exbrayat , (Annonay)

Monsieur le Docteur N. Collard , (Montbrison)

Messieurs les Docteurs L. Guillet et Dietsch , (Grenoble)

Monsieur le Docteur Flot (Bourg-en-Bresse).

Nous remercions monsieur le Docteur A. Gibaud

de nous avoir permis d'utiliser les dossiers biochimiques
des quatre observations étudiées dans son Laboratoire
de l'Hôpital Bellevue du CHU de Saint-Etienne.

Introduction.- Historique

La première description d'une "dysglobulinémie" est due à Bence-Jones qui, en 1845, découvre une protéinurie thermo-soluble dans un cas de "mollities osseum" observé par Mac Intyre.

En 1889, Kahler montre que le myélome multiple des os, terme proposé par Rustizky à la suite de travaux anatomiques, s'accompagne habituellement de **protéinurie** thermo-soluble. Il établit clairement le tableau clinique de l'affection qui, depuis, porte son nom.

Plus tard, en 1929, Perlsweig signale l'existence fréquente d'une hyperprotidémie dans la maladie de Kahler et, en 1939, deux ans après la mise au point de l'électrophorèse par Tiselius, Longsworth met en évidence le pic globulinique myélomateux.

Les études des anomalies protéïques dans les syndromes lymphoprolifératifs débutent avec Waldenström qui, en 1944, publie trois observations d'une nouvelle maladie, distincte du myélome, mais comportant également une anomalie des immunoglobulines.

Par la suite, les techniques d'analyse des protéïnes sanguines se sont perfectionnées avec les travaux d'Ouchterlony en 1947 sur l'électrophorèse en gélose, de Smithies sur l'électrophorèse en gel d'amidon, de Grabar et Williams en 1953 sur l'immuno-électrophorèse et avec la mise au point de la chromatographie sur une cellulose à pouvoir d'échanges anioniques (diéthyl-amino-éthyl-cellulose ou DEAE cellulose).

Ainsi, les études biologiques de ces dernières années et l'application de la conception de Burnet ont permis de dégager la notion d'immunoglobuline monoclonale (M-component des auteurs anglo-saxons).

Production des immunoglobulines normales et "pathologiques"

Dans les conditions physiologiques, la production des immunoglobulines est le fait de multiples clones cellulaires dont chacun synthétise un type moléculaire strictement défini, tant par des capacités fonctionnelles d'anticorps que par sa structure ; la population hétérogène des cellules de l'organisme productrices d'immunoglobulines (**plasmocytes** et **lymphocytes**) sécrète donc une grande variété de composants monoclonaux, ce qui se traduit sur le protéinogramme par une image étalée à "bande large".

A l'opposé, dans certaines circonstances pathologiques, la multiplication incontrôlée des cellules descendant d'une seule cellule-précurseur aboutit à l'apparition d'une population homogène de cellules qui produisent toutes des immunoglobulines identiques, appartenant à la même classe et sous-classe, ayant les mêmes chaînes légères. Ces immunoglobulines parfaitement identiques constituent le "composant M" (M pour monoclonal) puisqu'elles sont toutes produites par les cellules d'un seul clone. Ce phénomène se traduit par l'existence d'un pic étroit, élevé et symétrique, dans la zone Bêta ou Gamma du tracé électrophorétique et par la déformation de l'arc de précipitation d'une des trois immunoglobulines principales à l'immuno-électrophorèse, cet arc devenant sur une partie de sa longueur plus épais et plus convexe vers la gouttière d'immunsérum.

Le stigmate fondamental de l'immunoglobuline monoclonale est donc sa restriction d'hétérogénéité physique et immunochimique comparée à celle des éléments normaux.

Valeur diagnostique d'une immunoglobuline monoclonale

On a longtemps admis que la découverte d'une image monoclonale entraînait obligatoirement le diagnostic de myélome ou celui de maladie de Waldenström si le constituant anormal était une macroglobuline. Le problème nosologique et diagnostique est aujourd'hui plus complexe.

La plupart des maladies lymphoprolifératives, leucémie lymphoïde chronique avant tout, peuvent s'accompagner d'anomalies monoclonales, ce qui confirme leur parenté avec les affections précédentes.

Au cours des amyloses primitives, il est fréquent de noter la présence d'un composant monoclonal. Or des travaux récents (Glennner) ont montré, tout particulièrement dans les maladies amyloïdes dites "primaires", des parentés structurales entre les chaînes légères immunoglobuliniques et certains constituants de la substance amyloïde. Selon la conception actuelle, myélome et maladie amyloïde primaire constitueraient des formes cliniquement différentes d'un processus commun, c'est-à-dire une anomalie de synthèse des immunoglobulines.

Une gammapathie monoclonale peut être associée à des affections variées, perturbant l'immunité : cancers épithéliaux - surtout recto-sigmoïde, prostate, voies biliaires, sein - ; maladies inflammatoires ou auto-immunes chroniques - polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, périartérite noueuse, maladie de Takayashu, myasthénie, maladie de Biermer, etc - maladies infectieuses traînantes, notamment biliaires, pulmonaires, urinaires. ; cirrhose, maladie de Gaucher, etc.

Ces gammapathies associées à des maladies mettant en jeu les processus de défense de l'organisme (cancers, infections, maladies "immunitaires") pourraient représenter, sur un terrain immunitaire particulier (âge avancé notamment) une modalité réactionnelle à une stimulation antigénique excessive, avec prolifération non maligne ou hyperactivité sécrétoire des cellules lympho-plasmocytaires : Michaux et Heremans avaient d'ailleurs appliqué le qualificatif de "secondaire" à ce type d'immunoglobulinopathie. Au contraire, elles pourraient apparaître parallèlement à ces maladies, sous la dépendance d'une cause commune liée au phénomène du vieillissement (77).

Enfin, un constituant monoclonal peut être mis en évidence en dehors de tout contexte pathologique décelable :

on parle alors de gammopathie "apparemment isolée" ou "bénigne". Les résultats des études statistiques sont assez variables, mais il semble que l'incidence des "images monoclonales" dans une population soit de l'ordre de 0,1 % avant la cinquantaine pour s'élever progressivement ensuite et atteindre 5 % chez le sujet de plus de 80 ans avec une nette prépondérance masculine. Là encore, l'immunoglobuline monoclonale pourrait être le témoin d'un déficit immunitaire lié à l'âge et ces gammopathies "apparemment isolées" ne seraient que des "formes monosymptomatiques, à expression purement biologique, d'un tel dérèglement"(77).

Premières observations avec deux constituants "anormaux"

Esser met en évidence le premier, en 1950, deux pics sur le tracé de l'électrophorèse sérique d'un malade présentant un myélome multiple.

Wuhrmann et Wunderly, quelques années plus tard dans leur ouvrage sur "Les protéines du sang humain", puis Szeinberg en 1959 (106), rapportent des cas comparables.

En 1961, Waldenström considère la présence de deux composants M (M-components) dans un cas de leucémie lymphoïde chronique, comme la conséquence d'une intense radiothérapie (111). La même année, Heremans J.F. et Heremans M.Th.(45) signalent deux cas d'association Ig G - Ig G, tandis qu'Adelson (1) décrit une maladie de Waldenström à double contingent d'Ig M.

Depuis lors, un certain nombre d'observations avec coexistence de deux (ou plus de deux) composants "monoclonaux" a été publié dans la littérature.

C'est à l'occasion d'un cas de gammopathie "biclonale" observé, au cours du myélome, dans le Service de nos maîtres, le Professeur E. Lejeune et le Professeur Agrégé M. Bouvier, cas très largement étudié par les soins du Professeur R. Creyssel (Laboratoire de Biochimie B de l'Hôpital Edouard Herriot) et publié par ces auteurs et leurs collaborateurs (59), que le Professeur Lejeune nous a demandé de reprendre, en collaboration avec le laboratoire du Professeur Creyssel, l'étude de ce problème.

Le Professeur R. Creyssel nous a alors proposé de rassembler les cas qu'il avait pu recueillir au cours de ces dernières années et nous avons ainsi réuni 36 observations, provenant d'hôpitaux lyonnais et de la région lyonnaise, qui, confrontées aux 179 cas de la littérature, constituent le matériel d'étude de notre Thèse.

Les observations nous ont été confiées par

Monsieur le Professeur L. REVOL : 9 cas
 Monsieur le Professeur G. VIGNON : 3 cas
 Monsieur le Professeur J. THIVOLET : 2 cas
 Monsieur le Professeur M. PONT : 2 cas
 Monsieur le Professeur J. PASQUIER : 2 cas
 Monsieur le Professeur C.P. BRIZARD (Saint-Etienne) : 2 cas
 Monsieur le Professeur J. BRUN : 1 cas
 Monsieur le Professeur R. BRETTE : 1 cas
 Monsieur le Professeur G. BONAMOUR : 1 cas
 Monsieur le Professeur J.C. KALB : 1 cas
 Monsieur le Professeur D. COLLOMB : 1 cas
 Monsieur le Professeur J. FAVRE-GILLY : 1 cas
 Monsieur le Professeur J. DUVERNE (Saint-Etienne) : 1 cas
 Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER : 1 cas
 Monsieur le Docteur M. MEGARD : 1 cas
 Monsieur le Docteur M. FALCONNET (Mâcon) : 1 cas
 Monsieur le Docteur J. MALLURET (Roanne) : 1 cas
 Monsieur le Docteur C. EXBRAYAT (Annonay) : 1 cas
 Monsieur le Docteur N. COLLARD (Montbrison) : 1 cas
 Messieurs les Docteurs L. GUILLET et DIETSCH (Grenoble) : 1 cas
 Monsieur le Docteur FLOT (Bourg) : 1 cas.

Sur le plan biochimique, 32 de ces observations ont été étudiées par le Professeur R. Creyssel, les 4 autres par le Docteur A. Gibaud (Saint-Etienne).

Nous sommes heureux d'avoir pu réunir un aussi grand nombre de cas, provenant de Services de spécialités diverses, et nous avons été particulièrement sensibles à l'amabilité que nous ont faite les auteurs précités, en nous confiant une ou plusieurs de leurs observations personnelles.

Nous tenons à les remercier très vivement.

Au delà de la particularité biochimique qu'elles constituent, les gammopathies "bi ou oligoclonales" permettent de soulever des problèmes particulièrement passionnants dans les domaines de l'immunologie, de la carcinogenèse et des capacités sécrétoires des cellules lympho-plasmocytaires. Les travaux actuels s'efforcent, dans ce sens, tant par les techniques biochimiques (étude de la composition en acides aminés des chaînes d'immunoglobulines, cartes peptidiques) que par les techniques cytologiques en immunofluorescence, de préciser si les constituants "monoclonaux" doubles ou multiples, sont synthétisés par un ou plusieurs clones cellulaires.

Chapitre I

D é f i n i t i o n

Nous envisagerons dans ce travail les problèmes posés par l'existence chez certains malades, de deux ou, éventuellement, plus de deux composants monoclonaux, c'est-à-dire de deux ou plusieurs immunoglobulines d'hétérogénéité physique et immunochimique restreinte.

Pour désigner ces gammapathies ou, mieux, immunoglobulinopathies, le terme de "biclonal" a été consacré par l'usage et Harboë (43) a proposé celui d'"oligoclonal" pour les cas où il existe plus de deux constituants. Nous pensons souhaitable de retenir ces vocables, bien qu'ils impliquent une hypothèse : celle de l'origine des deux (ou éventuellement plus de deux) composants à partir de clones cellulaires pathologiques indépendants, hypothèse en conformité avec la conception de Burnet, "un clone, un anticorps". Or, nous verrons que pour un grand nombre de cas, l'origine cellulaire unique des immunoglobulines "biclonales" paraît s'appuyer sur des arguments solides.

Le terme de paraprotéïnes double ou multiple est utilisé par les auteurs de langue allemande, mais nous préférons ne pas l'employer car il sous-entend que l'on traite de protéïnes différentes, dans leurs propriétés, des protéïnes sériques normales, alors qu'il semble maintenant prouvé que les immunoglobulines "monoclonales" sont quantitativement, mais non qualitativement, anormales.

Nous entendons par gammapathies "bi ou oligoclonales":

* Les associations de deux (ou plus de deux) protéïnes "monoclonales" se rattachant, dans la plupart des cas, aux classes d'immunoglobulines normales IgG, IgA, IgM, IgD.

Les immunoglobulines peuvent différer entre elles, soit par leur classe, ou par une sous-classe, soit par leur type

de chaînes légères, κ et λ , soit par les deux (par exemple : associations $\text{Ig G} - \text{Ig A}$, $\text{Ig G} - \text{Ig M}$, $\text{Ig M} - \text{Ig A}$, $\text{Ig G}_1 - \text{Ig G}_4$, $\text{Ig G}_1 \lambda - \text{Ig G}_1 \kappa$, $\text{Ig G}_1 \lambda - \text{Ig G}_4 \lambda$) ;

* Les associations d'un constituant "monoclonal" sérique (Ig G , Ig A , ...) à une protéine de Bence-Jones de type différent

(par exemple : association $\text{Ig G} \kappa$ sérique PBJ λ).

A la limite, il peut être très difficile d'affirmer que qu'une gammopathie n'est pas "biclonale" lorsqu'elle comporte une immunoglobuline sérique et une protéine de Bence-Jones de même type de chaînes légères. En effet, les chaînes légères, bien que de Type identique, κ ou λ , peuvent présenter des différences soit au niveau de leur portion constante (C_L) soit, surtout, au niveau de leurs régions variables (V_L).

* Les associations de deux protéines de Bence-Jones de Type différent ;

* enfin, les associations d'un constituant "monoclonal" sérique (Ig G , Ig M , ...) à des chaînes lourdes ($\text{H}\gamma$, $\text{H}\mu$, $\text{H}\alpha$) ou des fragments de chaînes lourdes (Fab , Fc , ...) d'une autre immunoglobuline.

Cette définition élimine : les "images doubles" que donnent, dans les urines, le passage anormal de l'immunoglobuline sérique monoclonale et une éventuelle protéine de Bence-Jones de même Type ou, dans le sérum, la présence d'un constituant monoclonal et d'une protéine de Bence-Jones de même Type (122) ; les "hétérogénéités polymériques" qui sont bien connues pour les Ig A (20) où, à côté du constituant fondamental de constante de sédimentation 7 S, peuvent exister des polymères de constantes 9, 11, et parfois 15 ou 17 S (76,82,109) ; dans certains cas la prédominance de ces polymères lourds a pu justifier autrefois le terme de "macroglobulinémie atypique". De même, pour les Ig M , à côté du monomère 7 S et du constituant 18 ou 19 S, peuvent être rencontrés des polymères 25 ou 35 S, ou des associations $\text{Ig M 7 S} - \text{Ig M 18 ou 19 S}$; enfin : l'"hétérogénéité" dite "polymorphique" bien étudiée par Fahey et Owen.

Certaines techniques d'électrophorèse (gel d'amidon, gel de polyacrylamide) mettent en évidence une hétérogénéité des immunoglobulines G et de fragments immunoglobuliniques spontanés ou résultant d'actions protéolytiques enzymatiques ; hétérogénéité dont la nature non dimensionnelle est prouvée et qui est due à des différences de charge électrique des sub-unités de la molécule, comme le montre la technique d'électrofocalisation.

Il semble que cette hétérogénéité limitée de certaines "protéïnes monoclonales" ne remette pas en question leur homogénéité structurale de base. Il pourrait s'agir de modifications post-translacionnelles : désamidation ? différence de charge en acide sialique ? Mais nous verrons plus loin que les limites entre ces hétérogénéités et de véritables constituants "biclonaux" peuvent, parfois, être difficiles à préciser.

Chapitre II

Observations personnelles

Nous présenterons les 36 observations de notre série personnelle dans un ordre arbitraire, en fonction non du type d'association des constituants "monoclonaux".

Ainsi :

9 associations Ig G - Ig A , observations n° 1 à 9
 12 associations Ig G - Ig M , observations n° 10 à 21
 8 associations Ig G - Ig G , observations n° 22 à 29
 2 associations Ig M - Ig M , observations n° 30 et n° 31
 1 association Ig G - PBJ Type différent , observation n° 32
 1 association Ig A - PBJ Type différent , observation n° 33
 1 association PBJ λ - PBJ κ , observation n° 34
 2 gammopathies "triclonales" , observations n° 35 et n° 36

Les numéros 1 à 36 sont reportés page 81 et suivantes sur les tableaux d'étude correspondants.

Les observations n° 1, 2, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 34, 35, et 36, feront l'objet d'une publication dans un numéro du "Lyon Médical" consacré aux gammopathies "bi et oligoclonales", le Professeur J. THIVOLET ajoutant deux observations que nous n'avons pas prises en compte.

Dans ce numéro à paraître du "Lyon Médical", une étude statistique et biologique du Professeur R. CREYSSEL et du Docteur A. GIBAUD ajoute aux cas précédents, nos observations cliniques n° 8, 9, 26, et 33.

Les observations n° 3, 21, 29, 30, 32, de notre Thèse sont donc inédites.

Observation n° 1

Service du Professeur KALB

Dossier H 267

Homme, 71 ans.

Antécédents infectieux importants (septicopyohémie).

Myélome multiple : signes radiologiques osseux (lacunes crâniennes, tassements de D 9, D 11, L 1) ; plasmocytose médullaire atypique ; évolution fatale en 3 mois.

Gammopathie biclonale : Ig A K - Ig G K

Monsieur Bal., âgé de 71 ans, est hospitalisé en octobre 1971, dans le Service du Professeur KALB pour des douleurs thoraciques de la base gauche et des douleurs lombaires apparues depuis deux semaines, accompagnées d'une baisse de l'état général avec anorexie et amaigrissement, sans température.

Ce malade a d'importants antécédents infectieux : septicopyohémie ayant évolué sur plus de 10 ans, avec localisations pulmonaires (abcès du poumon droit en 1940), ostéo-articulaires (1er métacarpien droit, coude droit, cheville droite, cheville gauche, jambe gauche ayant nécessité une amputation au tiers supérieur de la jambe en 1951), testiculaire (orchidectomie en 1943). Il a présenté également en 1953 une crise de colique néphrétique droite avec hématurie, sans anomalie à l'urographie intraveineuse.

La VS est à 72 mm, la numération-formule montre une anémie avec $3.200.000 \text{ GR/mm}^3$ et $8,9 \text{ g/100 ml}$ d'hémoglobine ; une leucocytose (12.000 GB/mm^3) avec polynucléose (83 %). La glycémie est normale, l'urée est à $0,46 \text{ g/l}$, il n'existe pas de protéinurie. La calcémie est élevée (120 mg/l) ainsi que la protidémie (90 mg/l). L'électrophorèse sérique met en évidence un très important pic étroit au niveau des β globulines. Le myélogramme montre une moelle riche, de constitution hétérogène, avec une conservation des lignées hématopoïétiques, mais des zones totalement infiltrées d'éléments plasmocytaires jeunes, nucléolés, au cytoplasme basophile et sécrétoire.

Le bilan radiologique objective :

* au niveau de l'appareil pleuropulmonaire, d'importantes lésions séquellaires de l'infection ancienne, pleurales à gauche, parenchymateuses à droite (images cavitaires multiples, sclérose rétractile avec ascension diaphragmatique et rétraction médiastinale). En outre, à gauche, il existe une opacité ovalaire de la base, non retrouvée sur les clichés anciens, appendue à la paroi, évoquant une localisation myélomateuse costopleurale.

* au niveau du squelette, de multiples géodes crâniennes à l'emporte-pièce et une colonne dorsolombaire porotique, avec tassements "en galette" de D 9, D 11 et L 1.

Le diagnostic de maladie de Kahler étant posé sur les données des radiographies, du myélogramme et de la biologie, le malade est mis à un traitement comportant antibiotiques et Alkérane(*) (4 mg par jour).

Le décès survient début décembre 1971 dans des circonstances non précisées.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique montre en position Bêta, un très important composant d'aspect monoclonal, représentant 66 % des protéines totales, elles-mêmes élevées à 90 g/l. Mais on note, en position cathodique par rapport à ce constituant principal, un second composant anormal, de faible importance quantitative.

L'immuno-électrophorèse permet l'identification de ces constituants dont le principal, en position Bêta, est une Ig A monoclonale de Type K, tandis que le composant cathodique est de classe Ig G, lui aussi de Type K. Ce composant Ig G appartient à la sous-classe Ig G₁ G_m (4,8) K_{Inv} (-1 -2).

Le constituant Ig A seul est retrouvé en quantité notable dans les urines qui ne contiennent pas de protéine de Bence-Jones.

Observation n° 2

Service du Docteur EXBRAYAT (Annonay)

Homme, 65 ans. Lithiase biliaire.

Myélome multiple : signes radiologiques osseux (lacunes crâniennes) ; plasmocytose médullaire avec 10 à 30 % d'éléments atypiques.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig A λ

Monsieur Dam., âgé de 65 ans, cultivateur, est hospitalisé en septembre 1972 dans le Service du Docteur EXBRAYAT à Annonay, pour un syndrome douloureux de l'hypochondre droit avec fièvre oscillante et subictère. L'aspect est celui d'une angiocholite aiguë lithiasique et la cholangiographie intraveineuse montre une exclusion vésiculaire. Cet épisode régresse sous antibiothérapie.

L'électrophorèse sérique met en évidence un pic anormal en position Gamma. Les radiographies osseuses objectivent au niveau du crâne, 5 à 6 très petites images ostéolytiques arrondies de la voûte. Le myélogramme montre une infiltration plasmocytaire par des plasmocytes dystrophiques (10 à 30 %), associée à une infiltration lymphocytaire (10 à 12 %).

Devant ce myélome multiple asymptomatique probable, on opte pour l'abstention thérapeutique.

L'existence de douleurs mécaniques de la hanche droite conduit à la découverte, en 1973, d'une coxarthrose de type polaire supérieur, traitée jusqu'à maintenant médicalement, malgré l'aggravation des douleurs et de l'enraidissement.

Les examens pratiqués au cours de l'année 1975 n'ont pas apporté d'éléments nouveaux. Le malade ne se plaint que de vives douleurs diurnes et nocturnes de la hanche droite. Il n'existe pas d'hépatomégalie, pas d'adénopathie. La numération-formule est normale. Les anomalies électrophorétiques et immuno-électrophorétiques sont identiques à celles notées précédemment. Les radiographies du squelette ne montrent que les petites images ostéolytiques de la voûte du crâne, dont l'aspect est inchangé par rapport à 1972.

En novembre 1975, l'apparition de signes de fistule biliaire interne (cholecystoduodénale) a imposé une cholecystectomie avec suture de la fistule.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard montre un constituant d'aspect monoclonal d'importance moyenne dans la zone des gammaglobulines.

L'immuno-électrophorèse met en évidence deux constituants monoclonaux Ig G κ , Ig A λ .

Observation n° 3

Service du Docteur OLLAGNIER

Dossier 6758

Homme, 46 ans. Tuberculose pulmonaire excavée.

Myélome multiple : radiographies osseuses normales ;
plasmocytose médullaire dysmorphique (15 - 20 %).

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig A K

Monsieur Rek., âgé de 64 ans, d'origine algérienne, aux antécédents de gastrectomie pour ulcère et de tuberculose du sommet gauche traitée en 1953, est hospitalisé en juillet 1974 dans le Service du Docteur OLLAGNIER pour rechute tuberculeuse avec hémoptysies abondantes, baisse de l'état général et anémie hypochrome.

La VS est à 75 mm à la 1ère heure, l'hémogramme est normal en dehors de l'anémie ($3.000.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$ - 7 g / 100 ml d'hémoglobine). Les radiographies pulmonaires objectivent une caverne du sommet gauche et des ensemcements nodulaires des deux bases. L'examen direct des crachats montre des bacilles de Koch.

La protidémie est à 81 g / l. L'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux, l'un en position Gamma lente, l'autre en position Bêta₂. Sur l'étalement de moelle, il existe une infiltration plasmocytaire à 15 - 20 %, constituée de plasmocytes atypiques, et une infiltration lymphocytaire. Les radiographies du squelette sont normales.

Après deux mois de traitement antituberculeux, le malade quitte volontairement l'hôpital et regagne son pays natal.

Etude b i o l o g i q u e

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum mettent en évidence deux constituants d'aspect monoclonal : l'un de classe IgG et de Type K , l'autre de classe IgA et de Type K .

Il n'existe pas de protéinurie de Bence-Jones.

Observation n° 4

Service du Professeur DUVERNE (C H U Saint-Etienne)

Homme, 57 ans.

Cirrhose, polynévrite éthylique. Eczéma des membres.

Myélome multiple : radiographies osseuses normales ;
plasmocytose médullaire dysmorphique (17 %).

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig A K

Monsieur Lec., âgé de 57 ans, est hospitalisé en mars 1970 dans le Service du Professeur DUVERNE pour un eczéma des membres. Il présente des antécédents personnels chargés : ulcère duodénal traité chirurgicalement en 1947, crises comitiales apparues après un traumatisme crânien en 1950, intoxication exogène ancienne avec polynévrite, cirrhose et poussée de décompensation oedémato-ascitique en 1968.

Les lésions cutanées, polymorphes, à prédominance trichophytoïde, très prurigineuses, siègent surtout au niveau des membres inférieurs. L'examen clinique note, par ailleurs, une hépatomégalie dure à 4 travers de doigt, des signes de polynévrite éthylique aux membres inférieurs. La VS est à 33 mm à la 1ère heure, la numération-formule est normale en dehors d'une discrète anémie ($3.600.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$ - $12 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ d'hémoglobine - $7.800 \text{ GB} / \text{mm}^3$ - $204.000 \text{ plaquettes} / \text{mm}^3$). L'urée sanguine est normale ($0,22 \text{ g} / \text{l}$). La protidémie est à $65 \text{ g} / \text{l}$, mais l'électrophorèse sérique standard montre un pic anormal en position Gamma. La ponction sternale ramène une moelle riche, avec 17 % de plasmocytes de type myélomateux. Les radiographies osseuses sont normales.

Après six semaines de soins locaux et généraux, la guérison de l'eczéma est obtenue.

On reste sans nouvelle du malade pendant un an, lorsqu'on apprend, en 1971, son décès par autodestruction.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre une bande condensée en position Gamma moyenne et, en outre, une augmentation

assez franche des Bêtaglobulines, mais ce dernier aspect n'est pas très évocateur. Par contre, l'électrophorèse en gel d'ami-don repère aisément deux anomalies.

L'immuno-électrophorèse précise que les deux constituants d'aspect monoclonal sont l'un de classe IgG à chaînes légères Type K , l'autre de classe IgA et de Type K .

Après isolement des deux composants, il est possible de typer les marqueurs génétiques portés par l'IgG : il s'agit d'une Ig G_{Gm} (4,8) .

Observation n° 5

Service du Professeur PASQUIER

Dossier 2507

Homme, 73 ans.

Plasmocytome solitaire du sacrum probable

(sans signes cytologiques ou histologiques)

Gammopathie biclonale : Ig G κ - Ig A κ

P BJ κ urinaire

Monsieur The., âgé de 73 ans, aux antécédents d'angiomes du membre inférieur droit opérés dans l'enfance, et de coronarite avec crises angineuses depuis un an, est hospitalisé en mars 1974 dans le Service du Professeur PASQUIER pour des douleurs lombofessières très intenses.

La VS est à 88 mm, il existe une anémie avec $3.500.000 \text{ GR/mm}^3$ et 11 g / 100 ml d'hémoglobine. Protidémie, calcémie et calciurie sont normales, l'urée est à 0,35 g / l.

Les radiographies osseuses objectivent une ostéolyse des 2ème et 3ème pièces sacrées, assez bien limitée, avec aspect "soufflé" du sacrum. Il n'existe pas de lésion osseuse du bassin, du rachis et des fémurs. Les radiographies du crâne n'ont pas été pratiquées.

L'électrophorèse sérique met en évidence un double pic anormal mais le myélogramme ne montre pas de plasmocytose médullaire.

Le diagnostic de plasmocytome solitaire est évoqué mais les investigations paracliniques resteront limitées en raison de la survenue, en cours d'hospitalisation, d'une nécrose myocardique. Le traitement se limite aux antalgiques et aux corticoïdes.

Le malade décède, quelques jours après avoir regagné son domicile, des suites de son infarctus du myocarde.

Etude biologique

A l'électrophorèse sérique standard il existe deux

images d'aspect monoclonal, l'une en position Gamma lente, l'autre en position Bêta₂ .

L'immuno-électrophorèse montre que le constituant lent est une Ig G à chaînes légères de Type K et le constituant rapide une Ig A à chaînes légères de Type K .

Il existe une protéinurie de Bence-Jones de type K .

Observation n° 6

Service du Professeur THIVOLET

Dossier 412

Homme, 53 ans.

Acropathie ulcéro-mutilante type Bureau et Barrière.

Ethylisme.

Radiographies du squelette normales ; plasmocytose médullaire à 5 % sans atypie.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig A K

Monsieur Com., âgé de 53 ans, présente des maux perforants plantaires depuis près de 20 ans. Il est hospitalisé en janvier 1973 dans le Service du Professeur THIVOLET pour des ulcérations de la face dorsale des 2ème et 3ème orteils gauches, un mal perforant plantaire de l'avant-pied, en regard du 3ème métatarsien gauche, et deux ulcérations malléolaire externe et rétromalléolaire interne droites.

L'examen neurologique note des troubles de la sensibilité thermo-algésique et profonde "en chaussettes" remontant jusqu'au tiers moyen des jambes ; des réflexes achilléens très diminués. Le LCR est normal. L'électromyogramme montre une atteinte neurogène bilatérale importante. Les radiographies des pieds objectivent à gauche : une luxation de P2 sur P1 du 2ème orteil, une nécrose de P1 du 4ème orteil, une ostéoporose de la tête des métatarsiens avec géodes du 4ème méta, une hyperostose de la face dorsale des cunéiformes ; et à droite : une fracture de P1 du 4ème orteil.

Dans ce tableau d'acropathie ulcéro-mutilante, le contexte étiologique habituel d'éthylisme ancien et important est retrouvé, mais il n'existe pas de trouble du métabolisme glucidique.

La VS est à 56 mm. La numération-formule ne montre qu'une discrète anémie avec $3.400.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$ et 11 g / 100 ml d'hémoglobine. La calcémie (97 mg / l) et l'azotémie (0,11 g / l) sont normales. Il existe une hypoprothrombinémie (64 %) et les tests de floculation sont perturbés. La protidémie est élevée à 86 g / l

et l'on retrouve des anomalies électrophorétiques dépistées 2 ans auparavant lors d'un premier examen. Le myélogramme met en évidence une plasmocytose à 5 % sans signes cytologiques particuliers. Les radiographies du squelette ne montrent pas de lésion osseuse évocatrice d'une maladie de Kahler.

Les ulcérations des pieds ayant cicatrisé, le malade regagne son domicile fin février 1973 avec un traitement vitaminique B. On n'a pas d'élément nouveau depuis cette date.

Etude biologique

En 1971, lors des premiers examens, l'attention est attirée par une élévation marquée des Bêtaglobulines à 27 % des protéines totales et que l'immuno-électrophorèse montre être liée à la présence d'un constituant monoclonal Ig A K .

Deux ans plus tard, en 1973, l'aspect s'est modifié. Les Gammaglobulines se sont élevées à plus de 30 % des protéines totales cependant que le pic des Bêtaglobulines semble normalisé.

Sur un fond d'hypergammaglobulinémie polyclonale, se dégage un constituant d'aspect monoclonal que met bien en évidence l'électrophorèse en cellogel RS.

Les dosages montrent une diminution des Ig M à 44 mg / 100 ml qui contraste avec l'augmentation des Ig G à 2.454 mg / 100 ml et des Ig A à 1.212 mg / 100 ml.

Le fractionnement du sérum par chromatographie sur DEAE cellulose permet d'isoler le constituant monoclonal Ig A K de séparer un constituant Ig G K monoclonal des gammaglobulines polyclonales prédominantes, d'autre part.

Observation n° 7

Service du Professeur BONAMOUR

Dossier 3768

Homme., 53 ans. Névrite optique saturnine.

Radiographies osseuses normales.

Plasmocytose médullaire discrète (3 à 5 %)
et sans atypie.Gammapathie biclonale : Ig G λ - Ig A λ

Monsieur Des., âgé de 53 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisé en novembre 1970 dans le Service du Professeur BONAMOUR pour une névrite optique bilatérale évoluant depuis 18 mois, avec décoloration des segments temporaux des deux papilles, scotome central bilatéral, dyschromatopsie.

L'examen clinique est normal. La névrite optique est rattachée à une intoxication saturnine à minima, probablement d'origine alimentaire car l'interrogatoire ne retrouve pas d'exposition professionnelle (élévation de la plombémie à 95 μ g / 100 ml et élévation de la plomburie provoquée à 1.800 μ g / 24 h, retrouvées lors de plusieurs dosages). Il n'existe aucun autre symptôme de saturnisme.

La VS, la numération-formule et la protidémie sont normales, mais l'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux.

Des investigations complémentaires sont alors pratiquées : les radiographies du squelette sont normales, le myélogramme montre une moelle riche, sans anomalie des lignées hématopoïétiques, avec une plasmocytose discrète (3 à 5 %) sans signe de malignité.

On est sans nouvelle du malade depuis mars 1971, date à laquelle il avait été revu en consultation, très amélioré sur le plan ophtalmologique par le traitement médical.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre dans la zone Gammaglobulines du protéinogramme, la présence de deux constituants d'aspect monoclonal.

L'immuno-électrophorèse confirme ce fait.

Le sérum a été fractionné par chromatographie sur DEAE Sephadex, gel-filtration et électrophorèse de zone.

Les deux constituants monoclonaux isolés sont l'un de classe IgA Type λ , l'autre étant une IgG_{3 Gm (5)} λ .

Observation n° 8

Service du Professeur COLOMB

Dossier 3206

Femme, 76 ans.

Polyglobulie, hépatomégalie. Polyadénopathie.

Polynévrite des membres inférieurs.

Paget de L'hémi-bassin droit.

Plasmocytose médullaire à 25 % sans atypie.

Myélome ou manifestation paranéoplasique ?

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig A λ

Madame Mat., âgée de 76 ans, est hospitalisée en novembre 1974 dans le Service du Professeur COLOMB pour une baisse de l'état général avec asthénie et amaigrissement.

L'examen clinique note une pigmentation écutanée diffuse d'apparition récente, une polyadénopathie, une hépatomégalie, sans splénomégalie, à trois travers de doigt, ferme et non douloureuse ; une amyotrophie des membres inférieurs avec abolition des réflexes achilléens et rotuliens.

La VS est à 15 mm à la 1ère heure, l'hémogramme montre une polyglobulie ($6.600.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$, $18,7 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ d'hémoglobine, hémocrite à 58 %) ; $5.200 \text{ GB} / \text{mm}^3$ sans anomalie de la formule ; $280.000 \text{ plaquettes} / \text{mm}^3$. Il existe une augmentation du volume sanguin total par augmentation du volume globulaire total (mesuré par GR marqués au chrome 51*).

L'urée est à $0,60 \text{ g} / \text{l}$. La protidémie est normale ($70 \text{ g} / \text{l}$), mais l'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux. Le myélogramme montre une plasmocytose à 25 % sans anomalie morphologique. Les radiographies du squelette n'objectivent pas d'image lacunaire mais un hémi-bassin droit pagétique.

La scintigraphie hépatique confirme l'hépatomégalie : la fixation est homogène, sans image lacunaire. L'urographie intra-veineuse n'a pu être pratiquée. La polyglobulie reste donc d'étiologie indéterminée ; des saignées répétées (200 cc) sont pratiquées.

Les signes neurologiques de type polynévritique sont rattachés à l'hyperviscosité sanguine d'origine globulaire et dysprotéïnémique.

Le décès survient en décembre 1974 dans un tableau d'œdème aigu du poumon grippal.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum mettent en évidence deux constituants d'aspect monoclonal : l'un de classe IgG , de Type K ; l'autre de classe IgA de Type λ .

L'Ig G K passe dans les urines. Il n'existe pas de protéinurie de Bence-Jones.

Observation n° 9

Service du Docteur FLOT

(Clinique psychothérapique de l'Ain, Bourg-en-Bresse)

Homme, 69 ans. Démence sénile artériopathique.

Radiographies osseuses et myélogramme non pratiqués.

Décès en quelques semaines.

Gammapathie biclonale : Ig A K - Ig G K

Monsieur Bug., âgé de 69 ans, cultivateur, sans antécédent, est hospitalisé en juillet 1975 au Centre psychothérapique de l'Ain à Bourg, pour un syndrome confusionnel avec désorientation temporo-spatiale importante, d'aggravation progressive depuis 18 mois. Le diagnostic de démence artériopathique grave est porté.

La constatation à l'hémogramme, d'hématies "en rouleaux", conduit à pratiquer une électrophorèse sanguine qui montre deux pics anormaux. La numération - formule sanguine est par ailleurs normale. La VS est accélérée (50 mm à la 1ère heure). La protidémie est normale (73 g/l). L'urée sanguine est à 0,74 g/l.

Les radiographies osseuses et le myélogramme n'ont pu être pratiqués, le décès survenant rapidement dans un tableau de diarrhée profuse avec déshydratation.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques ont mis en évidence, dans le sérum et dans l'urine, deux constituants d'aspect monoclonal : Ig A K et Ig G K .

Observation n° 10

Service du Professeur BRUN

Dossier 13358

Femme, 60 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) : hépatosplénomégalie ; pancytopenie. Moëlle pauvre.

Complications infectieuses multiples.

Evolution fatale en 5 ans.

Gammopathie biclonale : Ig M K - Ig G K

PBJ K urinaire

Madame Pic., âgée de 60 ans, est hospitalisée en avril 1969 dans le Service du Professeur BRUN pour une broncho-pneumopathie infectieuse avec, sur la radiographie pulmonaire, des opacités "floconneuses" des deux bases.

L'électrophorèse sérique montre une image anormale, en bande étroite, de la zone Gamma lente et l'immuno-électrophorèse révèle une accentuation modérée de l'arc des Ig M globulines. Le myélogramme est normal. L'examen clinique, en dehors des signes auscultatoires pulmonaires, est négatif. Rien ne permet d'envisager le diagnostic de maladie de Waldenström. Un traitement antibiotique et corticoïde apporte une amélioration clinique et radiologique.

Un an plus tard, en 1970, la malade est réhospitalisée pour une embolie pulmonaire avec pleurésie droite, compliquant une phlébite du membre inférieur gauche. Les anticoagulants et les fibrinolytiques amènent la guérison.

Les radiographies pulmonaires montrent, par ailleurs, la persistance des images infiltratives des deux bases notées antérieurement. Les anomalies électrophorétiques persistent. La malade rentre chez elle sous traitement corticoïde et n'est pas revue pendant trois ans, au cours desquels elle présente de multiples accidents infectieux : pulmonaires, urinaires, rhinopharyngés.

En mars 1974 une nouvelle hospitalisation est nécessaire en raison d'une bronchopneumopathie infectieuse grave. Des signes nouveaux sont apparus : hépatomégalie, splénomégalie, ecchymoses cutanées et épistaxis.

L'examen hématologique montre une anémie à $2.900.000 \text{ GR/mm}^3$ et $9,3 \text{ g/100 ml}$ d'hémoglobine, une leucopénie à 2.000 GB/mm^3 avec lymphocytose à 50 % ; une thrombopénie à $40.000 \text{ plaquettes/mm}^3$ et de notables anomalies du tracé thrombo-élastographique. Le myélogramme ne met en évidence qu'une moëlle pauvre sans autre anomalie.

C'est à cette époque que les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques montrent, dans le sérum, une gammapathie biclonale IgM-IgG et, dans l'urine, une protéine de Bence-Jones de type K.

Les radiographies du squelette sont normales. On met en oeuvre un traitement associant antibiotiques, corticoïdes et plasmaphérèse, qui apporte une amélioration lorsque la malade présente une paraplégie de survenue brutale accompagnée d'une violente douleur dorsale. De nouvelles radiographies du rachis sont normales et on évoque une hématomyélie. Le décès survient rapidement dans un état de choc.

Il n'a pas été possible de pratiquer une vérification anatomique.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard de 1974 montre un important constituant en position Gamma, doublé sur son versant cathodique d'un deuxième constituant peu important et seulement bien visible à l'électrophorèse en gélose et à l'électrophorèse en gel de polyacrylamide.

L'immuno-électrophorèse montre que le constituant le plus abondant est une IgM Type K, le constituant de taux plus faible : une IgG également de Type K.

Il existe une protéine de Bence-Jones K dans l'urine.

Observation n° 11

Service des Professeurs CROIZAT et REVOL

Dossier 12250

Homme, 54 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) avec polyadénopathie, sans splénomégalie ; moëlle lympho-plasmocytaire ; envahissement sanguin discret.

Gammapathie biclonale : Ig G κ - Ig M κ

Monsieur Gir., âgé de 54 ans, est hospitalisé en 1955 à Grenoble en raison d'une baisse de l'état général avec polyadénopathie sans splénomégalie. L'examen hématologique ne montre pas d'anémie, mais seulement une lymphocytose relative (40 % de lymphocytes sur 8.000 GB/mm³). La biopsie ganglionnaire montre une disparition des follicules et sinus normaux, remplacés par une nappe uniforme de cellules lympho-histiocytaires et de plasmocytes mononucléés, sans monstruosité cellulaire ni atypies mitosiques. On est conduit au diagnostic de lymphadénome. Une radiothérapie est réalisée faisant régresser les adénopathies cervicales, axillaires et épitrochléennes.

En août 1956, le malade est hospitalisé à Lyon dans le Service des Professeurs CROIZAT et REVOL. L'examen clinique est très pauvre, ne montrant que de petites adénopathies inguinales et cervicales droites. La radiographie pulmonaire est normale. Les radiographies osseuses ne sont pas pratiquées. L'hémogramme est normal, mais le myélogramme montre un envahissement total de l'étalement par des éléments lympho-plasmocytaires. L'électrophorèse sérique objective un pic anormal en position Gamma. Il n'existe pas de protéinurie.

En mars 1960 le malade, qui reste par ailleurs en bon état général, présente des lésions cutanées sous forme de plaques rougeâtres, légèrement infiltrées, aux bords estompés, qui siègent d'abord sur la face antérieure du sternum, puis dans le dos. Leur biopsie montre une infiltration lympho-plasmocytaire.

La radiographie pulmonaire fait découvrir, en juin 1960, des images parahilaires bilatérales, mais prédominant à droite, d'aspect réticulaire, en "ailes de papillon".

Le malade a été perdu de vue depuis septembre 1960, date à laquelle son état clinique était inchangé et satisfaisant.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique montre un pic anormal en position Gamma (20 % des protéines totales).

L'immuno-électrophorèse met en évidence deux constituants anormaux se superposant exactement à l'électrophorèse standard.

Le constituant le plus abondant est une Ig G Type κ appartenant à la sous-classe $\text{IgG}_{1\text{ Gm}}(4,8) \kappa_{\text{Inv}}(-1, -2)$; le constituant le moins abondant (6 % des protéines totales) est une Ig M Type κ .

Il n'existe pas de protéinurie.

Observation n° 12

Service du Professeur REVOL

Dossier 22888

Homme, 69 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström).

Infiltration lymphoplasmocytaire de la moëlle.

Lacunes crâniennes "pseudo-myélomateuses" (?).

Hépatomégalie.

Evolution fatale en 3 ans ½.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig M K

Monsieur Ber., âgé de 69 ans, est porteur depuis 1963 d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par aspirine et sels d'or.

En décembre 1968, au décours d'une bronchite très asthénisante, un bilan radiologique et biologique découvre une VS accélérée, une anémie modérée et quelques lacunes de la voûte crânienne. Le malade est hospitalisé en janvier 1969 dans le Service du Professeur REVOL.

L'examen clinique est très pauvre : pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, pas d'adénopathie. L'état général est satisfaisant.

La VS est à 60 mm à la 1ère heure. L'hémogramme est normal en dehors d'une anémie modérée (3.900.000 GR/mm³ et 12,2 g / 100 ml d'hémoglobine). Le myélogramme et la biopsie de moëlle montrent une nette infiltration lympho-réticulaire (20 - 30 %) et une infiltration plasmocytaire plus discrète (6 %) composée d'éléments dystrophiques. Cet aspect est plus en faveur d'une maladie de Waldenström. Les radiographies osseuses mettent en évidence 8 à 10 images lacunaires frontopariétales, sans condensation périphérique, de 0,5 à 2 cm de diamètre. Les protides totaux sont à 87 g/l, l'électrophorèse sérique standard montre un important constituant anormal en position Gamma.

Un traitement avec Chloraminophène* et corticoïdes est instauré et amène une stabilisation clinique durant 2 ans.

Un myélogramme pratiqué en janvier 1970 ne retrouve pas le contingent plasmocytaire vu en 1969, mais la population lymphoïde est plus importante (40 %).

La ponction sternale de mars 1971 ramène une moëlle envahie par des éléments lymphoïdes polymorphes (90 %) ; il existe également une nette plasmocytose avec éléments souvent atypiques.

En février 1972 s'installent des douleurs lombocurales bilatérales permanentes. L'examen note une hépatomégalie à 3 travers de doigt, des adénopathies inguinales, sans splénomégalie associée. Les radiographies osseuses n'apportent pas d'élément nouveau et l'aspect des lacunes crâniennes ne s'est pas modifié depuis 1969.

En mars 1972, le décès survient dans un tableau de douleurs osseuses diffuses atroces et de défaillance cardiaque terminale.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard montre un très important constituant monoclonal dans la zone des gammaglobulines.

En fait, l'immuno-électrophorèse révèle l'existence d'une double anomalie IgG Type K et IgM Type K .

Il n'y a pas de protéïnurie appréciable.

Observation n° 13

Service du Professeur REVOL

Dossier 24441

Homme, 71 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) à forme sanguine et médullaire. Infiltration lymphoplasmocytaire de la moëlle.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig M K

Monsieur Fre., âgé de 71 ans, diabétique souffrant d'un angor d'effort depuis 1958, est hospitalisé en mai 1972 à Saint-Etienne pour des douleurs thoraciques antérieures intenses et inexpliquées. La découverte d'anomalies électrophorétiques conduit à porter le diagnostic de maladie de Waldenström et à pratiquer un traitement au Chloraminophène*pendant quelques mois.

En juin 1973 le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur REVOL. Les douleurs thoraciques persistent mais atténuées. L'examen clinique est normal : il n'existe ni hépatomégalie, ni adénopathie périphérique.

L'hémogramme montre une anémie à $3.000.000 \text{ GR/mm}^3$, une leucocytose à 15.000 GB/mm^3 dont 75 % de lymphocytes. La ponction sternale ramène une moëlle pauvre, avec infiltration plasmocytaire (15 %) d'allure pathologique et infiltration lymphocytaire (15 %) sans caractère particulier. La protidémie est à 80 g/l . L'électrophorèse montre un pic anormal en position Gamma. Les radiographies osseuses, la lymphographie, sont normales.

En l'absence de diagnostic précis, devant les données du myélogramme et après l'échec d'un traitement au Chloraminophène(*) on prescrit des cures d'Alkéran(*) intermittentes.

Les dernières nouvelles du malade, en octobre 1974, sont satisfaisantes.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre une anomalie monoclonale en position Gamma.

L'examen immuno-électrophorétique objective le caractère biclonal de la gammopathie que précise le fractionnement du sérum par gel-filtration sur Sephadex G 200 .

Le constituant le plus important est une Ig G de Type K appartenant à la sous-classe $\text{Ig G}_{\gamma_1 \text{ Gm}(4)} \text{ K}_{\text{Inv}(1, 2)}$.

L'autre constituant est une Ig M Type K .

Les dosages des immunoglobulines ont montré une nette élévation des Ig G à 2.796 mg / 100 ml ,

Ig M à 1.135 mg / 100 ml .

Il n'a pas été pratiqué d'examen valable des urines.

Observation n° 14

Service du Professeur BRIZARD (C H U Saint-Etienne)

Femme, 70 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström).

Anémie ; aplasie médullaire ; complications infectieuses multiples.

Evolution terminale en 2 ans ½.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig M K

Madame Rob., âgée de 70 ans, qui a été opérée en 1956 d'un cancer du sein, est hospitalisée en mai 1970 dans le Service du Professeur BRIZARD pour une anémie intense ($GR = 1.800.000 / mm^3$)

La possibilité de métastases ostéomédullaires du cancer du sein est envisagée, mais l'existence d'une aplasie médullaire, pratiquement totale au myélogramme et à la biopsie de moëlle ne permet pas de confirmer cette première hypothèse diagnostique.

L'électrophorèse sérique standard met en évidence deux pics anormaux. L'immuno-électrophorèse précise que les deux constituants monoclonaux sont l'un de classe Ig G et de type K , l'autre de classe Ig M et de type K . La biopsie d'un ganglion inguinal montre un aspect typique d'une maladie de Waldenström.

En raison de l'anémie aplastique, sans que soient atteintes la lignée blanche et les plaquettes, et des manifestations cliniques qu'elle entraîne (dyspnée à la marche, palpitations), un traitement comprenant transfusions mensuelles et androgènes est institué. Pendant deux ans l'état de la malade est assez satisfaisant malgré l'anémie avec chiffres de GR entre 2.000.000 et 3.000.000 / mm³.

En mai 1972, une nouvelle hospitalisation est nécessaire en raison d'un épisode infectieux pulmonaire. Les radiographies osseuses montrent une ostéoporose diffuse sans image lytique.

Le second semestre 1972 est émaillé de complications infectieuses multiples, notamment pulmonaires, cornéenne gauche ; et, malgré les traitements antibiotiques et les transfusions, le décès survient vers la fin de l'année.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard met en évidence deux pics d'allure monoclonale, l'un en position Gamma moyenne, l'autre en position Gamma lente. L'électrophorèse en gel d'amidon révèle surtout l'existence d'un constituant monoclonal en position Gamma lente. D'emblée les deux examens objectivent une diminution importante des immunoglobulines normales.

L'immuno-électrophorèse précise que le constituant le plus cathodique est une $\text{IgG } \kappa$, l'autre est une $\text{IgM } \kappa$.

Après fractionnement par chromatographie sur DEAE Sephadex, gel-filtration sur Sephadex G 200 et électrophorèse préparative sur Pevikon, les deux constituants peuvent être plus précisément typés : l'Ig G est une $\text{IgG}_{1 \text{ Gm } (+2)} \kappa_{\text{Inv } (-1, -2)}$; les chaînes légères de l'IgM sont du Type $\kappa_{\text{Inv } (-1, -2)}$.

Dans les urines, étudiées après concentration, les deux constituants sont inscrits sur un tracé de filtration glomérulaire moyennement sélective.

Observation n° 15

Service du Professeur BRETTE

Dossier 4612

Homme, 75 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) à forme médullaire pure. Pseudo-kyste du pancréas.

Gammopathie biclonale : Ig GK - Ig MK

Monsieur Mol., 75 ans, est hospitalisé le 24 mai 1972 dans le Service du Professeur BRETTE pour des douleurs épigastriques atypiques, accompagnées de petits troubles du transit et d'une nette altération de l'état général. L'examen clinique est négatif au début. Il révélera deux semaines plus tard, une masse de la région épigastrique gauche, dure et lisse, de volume croissant à chaque examen. On ne note pas d'hépatosplénomégalie, ni d'adénopathie périphérique. La présence de calcifications prévertébrales et d'un refoulement en avant du corps de l'estomac orientent les recherches vers le pancréas. L'artériographie coeliaque et la scintigraphie pancréatique sont toutes deux en faveur d'un pseudo-kyste du pancréas.

L'hémogramme est normal, exceptée une légère anémie normochrome. On est surpris de trouver des protides totaux à 85 g/l et, à l'électrophorèse des protéines sériques, de découvrir un pic anormal en position Gamma. L'immuno-électrophorèse précise cette anomalie en montrant, en fait, deux constituants monoclonaux Ig G et Ig M, tous deux de Type K. Un myélogramme est alors pratiqué qui montre une moelle de richesse normale, mais envahie par 50 à 70 % d'éléments lymphocytaires d'aspect sécrétoire et par 5 à 9 % d'éléments plasmocytaires d'aspect normal.

On évoque alors la maladie de Waldenström, mais le problème pancréatique reste au premier plan car la masse grossit et l'état général du malade décline rapidement. Un bilan radiologique du squelette est cependant pratiqué et ne montre aucune image anormale. Une lymphographie est également normale.

La décision de laparatomie exploratrice est prise. Le malade est opéré le 7 juillet 1972 : on découvre effectivement un pseudo-kyste pancréatique volumineux, sans adénopathie ni signe de malignité. Une kysto-jéjunostomie est pratiquée.

Les suites opératoires sont rapidement grevées de complications respiratoires qui finissent par emporter le malade fin juillet 1972.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse standard du sérum montre un important constituant monoclonal représentant plus de 40 % des protéines totales et passant dans les urines.

L'immuno-électrophorèse met en évidence un constituant monoclonal de classe Ig G à chaînes légères de Type K et un second constituant de mobilité légèrement plus anodique de classe Ig M à chaînes légères de Type K .

Ces deux constituants semblent d'importance équivalente et l'on note par ailleurs une assez bonne conservation du taux des Ig A sériques (120 mg / 100 ml).

Il n'y a pas de protéïnurie de Bence-Jones.

Observation n° 16

Service du Professeur REVOL

Dossier 23365

Homme, 74 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) à forme pancytopénique, avec anémie hémolytique à auto-anticorps ; splénomégalie. Evolution fatale en 1 an.

Gammopathie biclonale : Ig G λ - Ig M λ

Monsieur The., âgé de 74 ans, est adressé en juin 1970 dans le Service du Professeur REVOL pour une anémie importante avec épisode d'épistaxis récent.

L'examen clinique découvre une splénomégalie sans hépatomégalie ni adénopathie associées. L'hémogramme confirme la sévérité de l'anémie (1.360.000 GR / mm³ et 5 g / 100 ml d'hémoglobine), montre une discrète leucopénie avec lymphocytose relative (58 % de lymphocytes pour 4.200 GB / mm³) et une importante thrombopénie à 5.000 plaquettes / mm³. Myélogramme et biopsie de moelle mettent en évidence une infiltration lymphocytaire (30 à 40 %) et une petite plasmocytose très sécrétoire. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sériques montrent deux constituants anormaux Ig M λ et Ig G λ .

A la fin du mois de juin 1970, le syndrome anémique s'aggrave et apparaît un subictère avec hyperbilirubinémie libre et réticulocytose, évoquant un facteur hémolytique. Le bilan d'hémolyse montre la présence d'auto-anticorps non γ G anti-Complément. Il existe également un anticorps libre sérique anti γ E et des anticorps antiplaquettes et antilymphocytes.

Un traitement à triple visée : Chloraminophène(*) (infiltration lympho-plasmocytaire), corticoïdes (facteur hémolytique), plasmaphérèses (dysglobulinémie), associé à des transfusions, est institué et amène une amélioration considérable pendant 6 mois.

Le syndrome anémique rechute en décembre 1970. Bilan d'hémolyse et électrophorèse sérique sont inchangés. Les corticoïdes, à fortes doses, les transfusions et 15 plasmaphérèses améliorent encore le malade pendant 6 mois.

En mars 1971, une troisième hospitalisation est motivée par un ictère important, lié à une hépatite à virus B (Antigène australia positif), et par des oedèmes des membres inférieurs en rapport avec une hypo-albuminémie à 19 g/l. D'importantes lombocruralgies font pratiquer des radiographies du bassin qui montrent une structure très irrégulière des branches ischiopubiennes, sans lacune véritable.

Le décès survient en mai 1971 dans des circonstances non précisées. Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

Etude biologique

A chaque hospitalisation du malade, l'électrophorèse sérique standard présente un pic monoclonal important en position Gamma lente.

L'immuno-électrophorèse met en évidence deux constituants monoclonaux : une IgM λ et une IgG λ .

Dès juin 1970, le dosage des IgM sériques atteint d'emblée 4,800 mg / 100 ml.

Observation n° 17

Service du Professeur REVOL

Dossier 24975

Homme, 54 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström) de découverte systématique à l'occasion d'une infection urinaire.

Grosse rate scintigraphique.

Gammopathie biclonale : Ig G λ - Ig M K

Monsieur Val., âgé de 54 ans, sans antécédent, consulte en novembre 1973 dans le Service du Professeur REVOL (Docteur Bothier), car une anomalie électrophorétique a été mise en évidence dans son sérum lors d'examens biologiques pratiqués au décours d'un épisode d'infection urinaire à Colibacille et d'orchite droite.

L'examen clinique est normal, en particulier il n'existe pas d'adéno-splénomégalie. L'état général est conservé. Après 15 jours de traitement antibiotique, la guérison de l'infection génito-urinaire a été obtenue. L'urographie intra-veineuse est normale.

L'hémogramme est normal en dehors d'une discrète anémie avec $3.740.000 \text{ GR/mm}^3$ et $12,5 \text{ g/100 ml}$ d'hémoglobine. La protidémie est élevée, à 95 g/l , et l'électrophorèse sérique standard montre un pic anormal en position Gamma (31 % des protéines totales). Le myélogramme est riche, avec une parfaite conservation du tissu hématopoïétique dans les trois lignées sans aucune anomalie de maturation ; il existe une discrète infiltration lymphoïde, par plages, de l'ordre de 10 à 15 %. La biopsie médullaire montre une infiltration lymphocytaire (50 %) par de petits lymphocytes bien différenciés. La lymphographie est normale, mais la scintigraphie splénique montre, par contre, une grosse rate homogène, non perçue cliniquement.

Un traitement par le Chloraminophène(*) (2 comp./jr, 20 jours /mois) est entrepris au début de l'année 1974. Quinze mois plus tard, l'état du malade est très satisfaisant.

Etude biologique

L'électrophorèse standard du sérum montre un important constituant monoclonal en position Gamma.

L'attention est attirée, sur l'immuno-électrophorèse, par l'importance de la ligne de précipitation des Ig M.

La gel-filtration sur Sephadex G 200 permet aisément de mettre en évidence et de caractériser une double anomalie : un constituant majeur de classe Ig G Type λ qui s'avère être une $\text{Ig G}_{2\text{ Gm}}(2, 3)\lambda$ et un constituant mineur, de mobilité plus anodique, qui est de classe Ig M Type K.

Les dosages des immunoglobulines sériques montrent une élévation des Ig M peu marquée (1.443 mg / 100 ml) mais importante des Ig G (2.900 mg / 100 ml). Le taux des Ig A résiduelles est abaissé à 39 mg / 100 ml.

Observation n° 18

Service du Professeur PONT

Dossier 1516

Femme, 83 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström). Infiltration lymphocytaire majeure, avec rares plasmocytes, de la moelle ; anémie. Niche gastrique dont on ne peut affirmer la bénignité.

Gammopathie biclonale : Ig G - Ig M
(non typées)

Madame Eti., âgée de 83 ans, est hospitalisée en juin 1967 dans le Service du Professeur PONT pour un bilan d'anémie avec baisse de l'état général. L'examen clinique de cette malade aux antécédents de tuberculose pulmonaire est normal, en dehors d'une grosse adénopathie sous-maxillaire gauche.

La VS est à 68 mm à la 1ère heure. La numération-formule montre une anémie avec 2.800.000 GR / mm³, 8,6 g / 100 ml d'hémoglobine ; 8.200 GB / mm³ dont 70 % de polynucléaires et 10 % de lymphocytes. L'urée est à 0,55 g / l, glycémie et ionogramme sanguin sont normaux. La protidémie est à 78 g / l et l'électrophorèse sérique met en évidence un pic anormal en position Gamma. Le myélogramme montre une moelle pauvre avec nombreuses petites cellules lymphoïdes et rares plasmocytes, aspect pouvant évoquer une maladie de Waldenström ou une leucémie lymphoïde.

Un bilan radiographique est pratiqué, qui objective

- * sur le cliché pulmonaire, des cicatrices fibreuses apicales, bilatérales, avec gros hiles calcifiés ;
- * sur les radiographies gastriques, une grosse niche de l'angulus dont on ne peut affirmer la bénignité, demandant à être revue après épreuve thérapeutique ;
- * au niveau du squelette (crâne, rachis, bassin), une cyphoscoliose dorsale avec discrets signes d'arthrose.

Un traitement anti-ulcéreux est prescrit. La malade regagne son domicile fin juin 1967 mais ne s'est jamais présentée à la consultation depuis.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard révèle un important constituant monoclonal en position Gamma, représentant 40 % des protéines totales.

L'immuno-électrophorèse standard montre, en fait, , un constituant Ig G. et un constituant autre, Ig M.

Le constituant Ig G passe dans les urines où il est retrouvé. Par ailleurs, il n'y a pas de protéinurie de Bence-Jones mais on note l'existence de signes d'atteinte tubulaire avec forte excrétion de chaînes légères polyclonales.

Observation n° 19

Service du Professeur BRIZARD (CHU Saint-Etienne)

Femme, 43 ans. Lymphose (ou maladie de Waldenström).
 Polyadénopathie ; hépatosplénomégalie ; thrombopénie,
 anémie ; proportion notable de cellules -blastiques
 médullaires, probablement en rapport avec l'évolution
 aiguë de la maladie (10 mois) ; complications infectieuses.
 Gammopathie biclonale : Ig G - Ig M
 (non typées)

Madame Spa., âgée de 43 ans, sans antécédent particulier,
 est adressée en octobre 1972 à la consultation du Professeur BRIZARD
 en raison d'une grande asthénie avec polyadénopathie.

L'examen clinique note en effet une polyadénopathie
 intéressant tous les territoires ganglionnaires, faite de ganglions
 fermes, élastiques et mobiles ; une hépatosplénomégalie discrète.
 La radiographie pulmonaire est normale.

Le tableau réalisé est très évocateur d'une lymphose,
 mais, outre l'âge relativement jeune de la malade, des particularités
 paracliniques sont à noter : sur l'hémogramme il existe, en dehors
 de la thrombopénie responsable d'ecchymoses et de règles abondantes,
 quelques éléments d'allure lymphoblastique. La ponction de moelle,
 qui ne ramène que quelques grains, montre presque exclusivement
 deux populations de cellules : l'une, prédominante à 65 %, est
 lymphocytaire ; l'autre (20 %) comporte des éléments nettement moins
 différenciés, lymphoblastiques, très dysmorphiques, parfois plasmocy-
 tiformes. La protidémie est à 79 g/l, l'électrophorèse sérique stan-
 dard met en évidence deux pics anormaux.

En raison de la pauvreté médullaire, le traitement
 ne comporte d'abord que des corticoïdes (20 mg de Prednisone / jour)
 qui entraînent une diminution de volume des adénopathies et une dispa-
 rition de la splénomégalie.

Une anémie apparaît en novembre 1972 (2.500.000 GR / mm³)

avec signes fonctionnels (céphalées, tachycardie, dyspnée d'effort), qui conduit à pratiquer des transfusions.

En janvier 1973, la réapparition d'un petit contingent myéloïde autorise la mise en route d'une chimiothérapie avec 6-Mercaptopurine (2 comp. / jour) tandis que la corticothérapie est maintenue. Cette tentative sera interrompue 3 mois plus tard en raison de la thrombopénie avec gingivorragies. La suite de l'évolution est émaillée de nombreuses complications (infections pulmonaires, mycotiques, syndrome cushingoïde). La radiographie pulmonaire de juin montre une infiltration nodulaire des deux bases. Le décès survient en août 1973, dans un tableau fébrile non influencé par l'antibiothérapie.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard met en évidence deux pics anormaux, l'un en position Gamma lente, l'autre en position Gamma moyenne.

L'immuno-électrophorèse précise que le constituant le plus abondant est de classe Ig M , tandis que l'autre, moins abondant et plus cathodique, est de classe Ig G .

Observation n° 20

Service du Docteur COLLARD (C H R Montbrison)

Homme, 71 ans.

Myélome multiple : signes radiologiques osseux (lacunes crâniennes), plasmocytose médullaire (20 %). Cancer amygdalien métastatique, responsable du décès en un an.

Gammapathie biclonale : Ig G K - Ig M K
PBJ K urinaire

Monsieur Dum., âgé de 71 ans, est hospitalisé en 1972 dans le Service du Docteur COLLARD à Montbrison pour une phlébite de la jambe gauche.

L'examen clinique note : une légère hépatomégalie, sans splénomégalie. L'hémogramme montre une anémie modérée à 3.700.000 GR/mm³; le chiffre des globules blancs est normal avec formule mixte : 47 % de polynucléaires, 43 % de lymphocytes. Les recherches, radiographiques et endoscopiques, d'une étiologie néoplasique sont négatives. Les données biologiques, l'aspect du myélogramme avec plasmocytose à 20 % et l'existence de géodes multiples de la voûte crânienne sur les radiographies osseuses, permettent de retenir le diagnostic de myélome multiple.

Le malade est surveillé régulièrement et la stabilisation est bonne sous traitement Alkérane(*) (melphalan). Il présente toutefois un abcès appendiculaire en juillet 1973.

Fin avril 1974, après une pneumopathie grippale, on découvre un cancer de l'amygdale droite étendu à la base de la langue, traité par cobalt*. L'apparition de métastases pulmonaires en décembre 1974 fait instituer une chimiothérapie.

Au début de l'année 1975, les radiographies osseuses pratiquées ne montrent pas de nouvelle localisation myélomateuse. Par contre, l'extension à distance du néoplasme amygdalien (aggravation des images pulmonaires en "lâcher de ballons", métastases hépatiques) se poursuit et conduit au décès en mai 1975.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard objective
l'existence de deux constituants d'aspect monoclonal.

L'immuno-électrophorèse avec emploi d'antisérums
monospécifiques montre que le constituant le plus rapide est
de classe Ig G Type κ , le plus lent de classe Ig M Type κ .

Il existe, dans les urines, une protéïne de Bence-
Jones de Type κ .

Observation n° 21

Service du Docteur MEGARD

(Maison de retraite de Cuire)

Femme, 88 ans.

Myélome : fractures multiples succédant à des traumatismes minimes ; plasmocytose médullaire (12 %) avec éléments anormaux.

Gammopathie biclonale : Ig G K - Ig M λ

PBJ λ urinaire

Madame Gir., née en 1887, a des antécédents pathologiques chargés : méningite cérébrospinale à l'âge de 5 ans avec surdité séquellaire, cholecystectomie pour lithiase vésiculaire en 1962, sigmoïdite diverticulaire, hypertension artérielle ancienne (TA : 23 - 12) et hémiplégie droite en 1959 ayant régressé sans séquelle. Depuis 1968, la malade est hospitalisée à la Maison de retraite de Cuire en raison de vertiges et d'épisodes de perte de connaissance fréquents, liés à une insuffisance vasculaire cérébrale.

L'auscultation vasculaire note des souffles carotidien et sous-clavier gauches. L'électroencéphalogramme montre un tracé ralenti dans son ensemble, sans signes de focalisation ni anomalie épileptogène.

En octobre 1975 des examens biologiques sont pratiqués en raison d'une VS élevée à 70 mm et de fractures récentes dues à des traumatismes minimes (clavicule droite, poignet droit, 5ème côté gauche). La numération-formule ($4.500.000 \text{ GR/mm}^3$, 14 g/l d'hémoglobine, 8.000 GB/mm^3 avec 70 % de polynucléaires et 11 % de lymphocytes), l'urémie (0,33 g/l), la calcémie (96 mg/l), la protidémie (74 g/l), sont normales.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sériques montrent deux constituants monoclonaux. La ponction sternale retire une moelle riche contenant 12 % de plasmocytes, certains normaux, d'autres très pathologiques (gros noyaux, gros nucléoles, cytoplasme

basophile riche en vacuoles). Les radiographies osseuses ne montrent pas de lésion évocatrice de maladie de Kahler. Les fractures ont consolidé dans des délais normaux. On opte pour l'abstention thérapeutique en raison de l'âge et de la latence clinique.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum mettent en évidence deux constituants d'aspect monoclonal : l'un est de classe IgG Type κ , l'autre de classe IgM Type λ .

Il existe une protéïnurie de Bence-Jones de Type λ .

Observation n° 22

Service du Professeur LEJEUNE

Dossier 78

Homme, 56 ans.

Myélome multiple : signes radiologiques osseux (tassements D 6, D 7, D 8 ; lésion ostéolytique de C 7)

plasmocytose médullaire dysmorphique (10 %) ;

complications infectieuses multiples (spondylo-discite dorsale, zona, pleurésie, abcès avant-bras gauche).

Après 4 ans d'évolution, constitution progressive d'une polynévrite sensitivomotrice des 4 membres et artérite du membre supérieur droit ayant conduit à l'amputation au tiers inférieur de l'avant-bras.

Décès dans les suites opératoires, après évolution sur 7 années ½.

Gammopathie biclonale : Ig G₁ K - Ig G₄ λ

PBJ K et PBJ λ urinaires

Biologiquement : parallèlement à la modification de la symptomatologie clinique avec, notamment, constitution du tableau neurologique de polynévrite, il y a variation importante des taux des deux constituants anormaux sériques et, en fin d'évolution, très nette prédominance de l'Ig G λ initialement plus faible, et apparition d'une protéine de Bence-Jones λ dans l'urine.

Monsieur Val., âgé de 56 ans, sans antécédent, est hospitalisé en mai 1968 dans le Service du Professeur LEJEUNE pour des névralgies intercostales gauches, installées depuis un mois, permanentes, à maximum nocturne.

Les radiographies osseuses montrent des lésions ostéolytiques avec tassement du corps vertébral de D 7. L'exploration du reste du squelette est normale.

La V.S est à 5 mm à la 1ère heure, la numération-formule, les données des explorations phosphocalciques sont normales. Il existe une discrète protéinurie à 0,20 g / 24 h, sans modification de la cytologie urinaire. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse mettent en évidence, dans le sérum, un double pic anormal constitué par une Ig G₁ K et une Ig G₄ λ, dans les urines, une protéine de Bence-Jones K. La ponction sternale retire une moelle d'apparence normale avec une discrète plasmocytose dont les cytologistes hésitent à affirmer le caractère pathologique.

On conclut à l'existence d'un myélome à forme de plasmocytome dorsal. Une greffe osseuse vertébrale est réalisée mais des complications infectieuses locales aboutissent au rejet du greffon. Une irradiation radiothérapique à doses antimitotiques est pratiquée sur la région dorsale (4.000 r) avec disparition des phénomènes douloureux. Des examens ultérieurs confirment la stabilisation des lésions et leur excellente tolérance locale et générale sans autre thérapeutique que le port d'un corset de Swaim.

En mars 1970 se manifeste un zona intercostal gauche, de niveau D 7, sans modifications radiologiques. Une irradiation complémentaire de 2.350 r sur le foyer vertébral est, néanmoins, entreprise.

Les examens biologiques de novembre 1970 n'apportent pas d'élément nouveau. Par contre, le myélogramme met en évidence une plasmocytose peu importante (4%), mais constituée d'éléments dysmorphiques, de grande taille et hyperbasophiles. Un traitement à l'Alkérane(*) est alors institué jusqu'au mois de février 1971.

En avril 1972, des signes neurologiques des membres inférieurs s'installent, prédominant à droite, et vont réaliser en quelques semaines un tableau de polynévrite sensitivomotrice attribué à la dysglobulinémie. Une cinquantaine de séances de caisson à l'oxygène hyperbare font régresser les douleurs.

Au cours de l'été 1972 apparaît une atteinte sensitivomotrice des mains, dans les territoires du médian et du cubital, plus marquée à droite. Une radiothérapie (3.900 r) est réalisée sur une image ostéolytique du corps de C 7 et sur un champ lombosacré, complétée par une corticothérapie.

Les radiographies osseuses de décembre 1972 objectivent une atteinte de D 6 et de D 8; les vertèbres D 6, D 7, D 8, très remaniées, forment un bloc dense mais avec des images d'ostéolyse. La plasmocytose médullaire est à 10% avec éléments jeunes et atypiques. La ponction lombaire met en évidence une dissociation albumino cytologique avec une protéïnorachie à 0,70 g/l. Des injections intrarachidiennes de Méthotrexate* sont réalisées.

L'Alkérane(*) est repris en avril 1973, associé aux corticoïdes, en cures brèves selon la technique d'Alexanian, à raison

d'une cure tous les trois mois. A la fin de l'année 1973, le malade présente des complications infectieuses : pleurésie médiastinale, abcès de l'avant-bras gauche.

Les signes neurologiques s'aggravent en 1974 avec, notamment, amyotrophie scapulaire et impotence de la racine des membres supérieurs. Au décours d'un épisode grippal survenu en décembre 1974, apparaissent une parésie de la corde vocale gauche et des "fausses routes". L'état radiologique osseux reste stable.

Malgré la poursuite des cures de melphalan (Alkéran(*)), la polynévrite sensitivomotrice des quatre membres continue à évoluer progressivement et, en juin 1975, les signes neurologiques déficitaires sont majeurs. L'examen électrique objective une diminution importante des vitesses de conduction motrice et sensitive.

Des signes ischémiques apparaissent en août 1975 au niveau de la main droite, avec douleurs intenses et cyanose permanente des quatre derniers doigts. L'angiographie confirme le diagnostic d'artérite, montrant une sténose de l'artère axillaire et, surtout, de très importantes lésions distales.

Les vasodilatateurs sont inefficaces, une tentative d'infiltration stellaire échoue. L'amputation de la phalangette du majeur droit, associée à une stellectomie, est pratiquée en septembre 1975 mais doit être complétée, un mois plus tard, par l'amputation au 1 / 3 inférieur de l'avant-bras droit.

L'exitus survient dans les suites de cette dernière intervention chirurgicale, fin octobre 1975, du fait de complications bronchopulmonaires infectieuses.

Etude b i o l o g i q u e

En 1968, lors de la première hospitalisation, les 2 constituants monoclonaux sont présents : un composant lent, le plus abondant, qui est isolé, purifié et identifié comme étant une $\text{Ig G}_1 \text{K}$, un composant rapide, moins important, qui se révèle après isolement, une $\text{Ig G}_4 \lambda$.

En 1971, à l'époque de l'étude isotopique montrant que le catabolisme du constituant $\text{Ig G}_1 \kappa$ est plus rapide que celui du constituant $\text{Ig G}_4 \lambda$, les taux des deux composants monoclonaux sont déjà pratiquement équivalents :

$\text{Ig G}_1 \kappa = 570 \text{ mg / 100 ml}$

$\text{Ig G}_4 \lambda = 630 \text{ mg / 100 ml.}$

Dans les années suivantes, il s'affirme que l' $\text{Ig G}_4 \lambda$ continue à augmenter, alors qu'en 1975, le constituant $\text{Ig G}_1 \kappa$ est devenu pratiquement indécélable par électrophorèse standard et ne s'individualise que très mal par l'immuno-électrophorèse.

L'évolution des anomalies urinaires est comparable. En 1971, comme en 1968, il n'existe qu'une protéine de Bence-Jones Type κ . En 1972, deux protéines de Bence-Jones sont décelables, l'une de Type κ , l'autre de Type λ . Les examens de 1975 ne retrouvent plus que la protéine de Bence-Jones Type λ .

Observation n° 23

Service du Professeur VIGNON

Dossier 4356

Femme, 80 ans.

Myélome probable. Signes radiologiques osseux (tassements de D 5, D 6, D 7, D 12, lyse du pédicule gauche de L 3 ; tumeur sternale ; ostéolyse de la 8ème côte droite).

Pas de plasmocytose médullaire mise en évidence.

Gammopathie biclonale : Ig G₁λ - Ig G₁λ

Madame Gir., âgée de 80 ans, est hospitalisée en décembre 1969 dans le Service du Professeur VIGNON pour des douleurs rachidiennes dorsales avec état subfébrile et VS élevée.

L'examen clinique est pauvre, mais les radiographies du squelette montrent des tassements de trois vertèbres dorsales (D 5, D 7, D 12) .

La calcémie et la numération-formule sont normales. L'électrophorèse sérique objective un double pic anormal, mais myélogramme et biopsie iliaque ne montrent pas de plasmocytose maligne. Le diagnostic de maladie de Kahler est néanmoins admis et un traitement à l'Alkéran(*) est institué, qui apporte une nette atténuation des manifestations subjectives.

La malade présente deux nouvelles poussées douloureuses en décembre 1970 et août 1971, sans modification biologique ni plasmocytose médullaire. La première poussée est contrôlée par une radiothérapie dorsale (1.200 r). La seconde poussée s'accompagne, sur le plan local, de l'apparition de tumeurs sternale et costales (6ème, 7ème et 8ème côtes droites), de la taille d'une mandarine, dont la ponction reste purement hématique et ne permet pas de retirer d'élément plasmocytaire. Les radiographies osseuses montrent une ostéolyse de l'arc postérieur de la 8ème côte droite et un nouveau tassement vertébral au niveau de D 5. Peu sensibles au traitement par l'Alkéran(*), les tumeurs régressent sous l'influence de la radiothérapie (2.000 r).

En mars 1973 apparaît une névralgie crurale gauche. Les radiographies, outre les lésions précédemment notées, montrent une lyse du pédicule gauche de L3 avec aspect de vertèbre "borgne". Le myélogramme est toujours normal. 3 séances de cobaltothérapie sur L3 font disparaître les douleurs de la cuisse gauche. Par ailleurs, on constate l'existence d'une condensation pulmonaire droite semblant liée à l'extension du processus tumoral d'origine costale. La radiothérapie n'est pas pratiquée en raison du grand âge, de l'absence de signes cliniques et du risque de poumon radiothérapique.

On est sans nouvelle de la malade depuis le printemps 1973.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre l'existence d'un double pic d'aspect monoclonal dans la zone gammaglobulinique (10 % des protéines totales). Cette image restera inchangée tout au long de l'évolution.

L'immuno-électrophorèse avec emploi d'antisérums polyvalents, puis d'antisérums monospécifiques, montre que les deux constituants, antigéniquement très déficients par rapport aux immunoglobulines G normales, sont de classe Ig G et de Type λ .

Les deux constituants monoclonaux ont été isolés, puis séparés et purifiés : l'un et l'autre sont $\text{Ig G}_1 \text{ Gm (1, 4) } \lambda$.

Il n'existe pas de protéine de Bence-Jones urinaire ni de passage des constituants monoclonaux sériques dans l'urine.

Observation n° 24

Service du Professeur THIVOLET

Dossier 1691

Femme, 76 ans.

Myélome multiple probable. Lacunes crâniennes.

Myélogramme non pratiqué.

Gammopathie biclonale : Ig G κ - Ig G λ PBJ κ urinaire

Madame Vol., âgée de 76 ans, est admise en mai 1972 dans le Service du Professeur THIVOLET dans un tableau d'insuffisance cardiaque avec tachycardie, souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle, hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire et oedème des membres inférieurs, réagissant bien en quelques jours au traitement digitalo-diurétique.

La malade présente par ailleurs, une volumineuse tuméfaction de la joue droite, dont la ponction est blanche. Il existe une hyperprotidémie à 91 g/l avec hypo-albuminémie à 37,5 g/l et l'électrophorèse sérique met en évidence un important pic anormal dans la zone des gammaglobulines. Les radiographies osseuses montrent, au niveau du crâne, des lacunes multiples.

Le myélogramme et la biopsie de la tumeur de la joue droite ne peuvent être pratiqués, car refusés par la patiente dont on est sans nouvelle depuis juin 1972.

Etude biologique

L'électrophorèse standard du sérum montre l'existence d'un important constituant d'aspect monoclonal (42 % des protéines totales) de mobilité gammaglobulinique.

Cet aspect banal se trouve remis en question par les données de l'électrophorèse en cellogel RS et de l'immuno-électrophorèse avec emploi d'antisérums monospécifiques : il existe dans le sérum, et dans l'urine car ils y passent, deux constituants de classe IgG, le plus rapide de Type κ , le plus lent de Type λ . Le dosage global des IgG sériques révèle un taux très élevé à 3.609 mg / 100 ml.

Il existe en outre, dans les urines, une PBJ κ .

Observation n° 25

Service du Professeur VIGNON

Dossier 6020

Homme, 72 ans.

Polyarthrite rhumatoïde.

Pas de lésion évocatrice du myélome sur
les radiographies osseuses.

Pas de plasmocytose médullaire maligne.

Gammopathie biclonale : Ig G λ - Ig G λ

PBJ λ urinaire

Monsieur Cha., âgé de 72 ans, aux antécédents de gastrectomie pour ulcère en 1959, de cancer du larynx traité en 1968 par chirurgie puis cobaltothérapie (6.000 r), présente par ailleurs, une polyarthrite rhumatoïde séropositive évoluant depuis 17 ans, au stade 3 / 3 de la classification de Steinbrocker.

En juillet 1971, à l'occasion d'une hospitalisation pour équilibration du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, on note une VS très élevée, entre 100 et 120 mm à la 1ère heure, qui conduit à la découverte par l'électrophorèse de deux pics anormaux gammaglobuliniques dans le sérum. La numération-formule ne montre qu'une anémie modérée avec 3.700.000 GR/mm³ et 11 g/100 ml d'hémoglobine. Les différents myélogrammes ne mettent pas en évidence de plasmocytose maligne. Les radiographies osseuses pratiquées (genoux, bassin, colonne lombaire, thorax) n'objectivent pas de lésion évocatrice du myélome.

Le malade décède en novembre 1972 dans un tableau de péritonite secondaire à une perforation sigmoïdienne.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre, dans la zone gammaglobulinique, deux images de condensation et d'aspect monoclonaux, d'importance quantitative faible : environ 11 et 15% des protéines totales qui sont, elles-mêmes, abaissées à 46 g/l.

L'immuno-électrophorèse avec utilisation d'antisérums monospécifiques montre que les constituants d'aspect monoclonal sont l'un et l'autre de classe Ig G Type λ . Les Ig A et les Ig M sont d'aspect normal à l'immuno-électrophorèse et leurs taux légèrement élevés : Ig A = 273 mg / 100 ml et Ig M = 261 mg / 100 ml, alors que, paradoxalement, le taux global des Ig G est à la limite inférieure de la normale à 944 mg / 100 ml.

Dans les urines, on note la présence d'une protéine de Bence-Jones de Type λ . Les constituants monoclonaux ne passent pas dans l'urine.

Observation n° 26

Service du Professeur REVOL

Dossier 25681 bis

Femme, 71 ans.

Pneumopathie chronique au long cours (18 ans)
bilatérale, d'étiologie tuberculeuse discutable.

Radiographies osseuses normales.

Infiltration lympho-plasmocytaire modérée de
la moelle, sans atypie.

Gammopathie biclonale : $\text{Ig G}_3\text{K}$ - $\text{Ig G}_3\text{K}$ PBJ K urinaire

Madame Gui., âgée de 71 ans, aux antécédents de pneumopathie de la base gauche en 1958, de pleurésie gauche en 1959, d'abcès tuberculeux du sein gauche en 1962, est hospitalisée en décembre 1974 dans le Service du Professeur REVOL en raison de la découverte à l'électrophorèse sérique d'un pic anormal en position Gamma.

L'état général est satisfaisant et il n'existe pas de signes fonctionnels, notamment pulmonaires et ostéo-articulaires. L'examen ne note pas d'adénopathie, pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie.

La VS est à 70 mm à la 1ère heure. La numération-formule est normale. Les protides totaux sont élevés, à 110 g/l, et l'électrophorèse standard du sérum confirme la présence d'un constituant d'aspect monoclonal gammaglobulinique. Le myélogramme et la biopsie de moelle montrent une infiltration lympho-plasmocytaire modérée, sans caractère de malignité. Les radiographies osseuses n'objectivent pas de lésion évocatrice du myélome.

Sur les clichés pulmonaires on note un aspect de pneumonie chronique bilatérale excavée, dont l'étiologie tuberculeuse n'a jamais pu être affirmée. Un traitement corticoïde sous couverture d'isoniazide est prescrit pendant 9 mois et entraîne une certaine amélioration radiologique.

La malade a été revue en consultation en janvier 1976 : son état est stationnaire.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre un constituant d'aspect monoclonal en position Gamma.

L'électrophorèse en gel de polyacrylamide et l'immuno-électrophorèse du sérum mettent en évidence deux constituants monoclonaux de sous-classe Ig G₃ et de Type κ . Le taux global des Ig G sériques atteint le chiffre très important de 7.800 mg / 100 ml.

Il existe une protéïnurie de Bence-Jones de Type κ .

Observation n° 27

Docteur DIETSCH et Docteur GUILLET (Grenoble)

Homme, 74 ans.

Cirrhose.

Radiographies osseuses normales.

Plasmocytose médullaire à 3 - 4 %
sans formes anormales.Gammapathie biclonale : Ig G λ - Ig G λ

Monsieur Fer., âgé de 74 ans, longtemps traité pour un état dépressif, est hospitalisé en 1974 en raison d'une baisse de l'état général.

L'examen découvre une hépatomégalie dont la nature cirrhotique a été confirmée par la ponction-biopsie hépatique.

La VS est à 34 mm, la numération-formule, l'urée, la glycémie, sont normales. L'électrophorèse sérique montre un pic anormal dans la zone des gammaglobulines. Les radiographies osseuses sont normales. La ponction-biopsie sternale ramène une moelle contenant 3 à 4 % de plasmocytes d'aspect normal.

Sous l'effet du traitement médical et de la restriction éthylique, l'état général du malade s'est amélioré et son foie a diminué de volume.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre, dans la zone gammaglobulinique, une anomalie d'aspect monoclonal mais très nettement formée de deux constituants de mobilité très voisine.

Ces deux composants sont l'un et l'autre de classe IgG et de Type λ .

Observation n° 28

Service du Professeur REVOL (Professeur FAVRE-GILLY)

Dossier 24289

Homme, 57 ans.

Gammopathie biclonale cliniquement et radiologiquement latente. Malade suivi pendant 18 mois sans manifester aucune tendance évolutive clinique ou biologique.

Plasmocytose médullaire discrète.

Gammopathie biclonale Ig G₁ λ - Ig G₁ λ
PBJ λ urinaire

Monsieur Bar., âgé de 57 ans, porteur d'un ulcère duodénal s'étant compliqué à deux reprises, en 1941 et 1959, d'une hématomérose, est hospitalisé en juin 1972 dans un Service de cardiologie pour bilan d'une hypertension artérielle avec albuminurie. En fait, l'hypertension, disparaissant au repos, est de type neurotonique, tandis que l'albuminurie se révèle être une protéinurie de Bence-Jones. Le malade est, par ailleurs, en bon état général et ne se plaint que de vagues lombalgies.

L'examen clinique est normal. La VS est à 30 mm, la numération-formule, l'urée sanguine (0,28 g/l) et la calcémie (93 mg/l) sont normales. La protidémie est à 84 g/l, l'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux en zone Gamma. Le myélogramme montre 10 % de plasmocytes flammés. Les radiographies osseuses sont normales.

Le malade est alors confié au Professeur FAVRE-GILLY qui prescrit un traitement avec Alkérane(*) 2 mg/jour pendant deux mois.

A la fin de l'année 1972, les examens paracliniques pratiqués lors d'une brève hospitalisation, retrouvent les anomalies découvertes en juin mais le myélogramme montre une moelle appauvrie ne contenant plus qu'1 % de plasmocytes. On choisit l'abstention thérapeutique.

Le malade est revu en février 1973 en bon état général, ne présentant pas de troubles fonctionnels. Les radiographies osseuses sont normales, la biologie n'est pas modifiée.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum montrent l'existence de deux constituants monoclonaux de classe Ig G d'inégale importance. Le constituant le plus rapide représente 1.267 mg / 100 ml et le plus lent, 3.040 mg / 100 ml.

Ces deux constituants appartiennent à la sous-classe Ig G₁ G_m (4,8) et sont tous deux de Type λ .

Il existe une protéïnurie de Bence-Jones λ .

Le traitement par le melphalan (Alkéran(*) pendant 2 mois n'apporte aucune modification dans les résultats de l'étude biologique des protéïnes. Le dosage global des immuno-globulines sériques montre une élévation des Ig G à 4.371 mg / 100 ml, un abaissement des Ig M à 10 mg / 100 ml et des Ig A à 35 mg / 100 ml.

Observation n° 29

Service du Professeur PONT

Dossier 3652

Femme, 82 ans.

Insuffisance circulatoire cérébrale.

Radiographies osseuses : déminéralisation modérée sans image lytique ni tassement vertébral.

Infiltration lympho-plasmocytaire modérée de la moelle sans formes anormales.

Gammopathie biclonale $19 G_3 K$ - $19 G_3 \lambda$

PBJK et PBJ λ urinaires

Madame Gra., âgée de 82 ans, qui présente une arythmie complète par fibrillation auriculaire et une insuffisance circulatoire cérébrale, est hospitalisée en novembre 1974 dans le Service du Professeur PONT pour un syndrome confusionnel. Les troubles de conscience régressent en quelques jours et l'examen neurologique ne retrouve plus qu'un signe de Babinski gauche.

Les examens biologiques pratiqués chez cette malade cachectique, sous-alimentée, montrent une VS à 75 mm à la 1ère heure, une anémie normochrome modérée ($3.700.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$, $10,9 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ d'hémoglobine), $7.100 \text{ GB} / \text{mm}^3$ avec 65 % de polynucléaires et 30 % de lymphocytes ; une azotémie à $0,60 \text{ g} / \text{l}$, une protéinurie ($1 \text{ g} / 24 \text{ h.}$). La calcémie est normale. La protidémie est à $65 \text{ g} / \text{l}$ mais l'électrophorèse sérique met en évidence un double pic anormal en position gamma. La ponction sternale ramène une moelle présentant une infiltration lympho-plasmocytaire à 20 % sans formes anormales.

L'examen clinique ne note pas d'adénopathie ni d'hépatosplénomégalie. Les radiographies osseuses ne montrent pas d'image lacunaire évocatrice du myélome ; il existe une déminéralisation rachidienne modérée, sans déformations ni tassements vertébraux.

La malade quitte le Service en janvier 1975, très améliorée par le traitement médical à visée cardiovasculaire et la reprise d'une alimentation normale. L'anémie est corrigée, l'urée est

à 0,26 g/l. En raison de l'âge et de la latence clinique, il n'a pas été entrepris de chimiothérapie.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum mettent en évidence deux constituants de caractère monoclonal qui se révéleront, par des examens approfondis, apparentés par leur fragment Fc : l'un, de plus grande mobilité électrophorétique étant une IgG₃ Type K et l'autre, plus lent, une IgG₃ Type λ.

L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse des urines, après concentration, révèlent la présence de deux protéïnes de Bence-Jones, l'une Type K et l'autre Type λ.

Observation n° 30

Service du Professeur REVOL

Dossier 448

Femme, 66 ans.

Lymphose (ou maladie de Waldenström)

à forme médullaire pure. Anémie. Cryoglobulinémie.

Gammapathie biclonale : Ig M κ - Ig M λ

présence d'une cryoglobuline

Madame The., âgée de 66 ans, hypertendue (TA : 20-11) et porteuse d'un angor d'effort, est traitée depuis avril 1975 pour une maladie de Waldenström révélée par une asthénie et une anémie.

La malade est hospitalisée en novembre 1975 dans le Service du Professeur REVOL. L'examen clinique ne note pas d'adénopathie, pas d'hépatosplénomégalie. La VS est à 75 mm, l'hémogramme retrouve l'anémie avec 2.900.000 GR/mm³ et 9,4 g/100 ml d'hémoglobine ; le chiffre des globules blancs est à 5.600 éléments par mm³ avec 44 % de polynucléaires neutrophiles et 46 % de lymphocytes. La protéïnémie est normale (71 g/l) mais l'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux en position Gamma. Myélogramme et biopsie de moelle montrent une infiltration lymphocytaire (25-30 %) sans atypie. Les radiographies osseuses sont normales. La masse sanguine et le bilan d'hémolyse sont normaux, l'anémie est rattachée à une insuffisance médullaire.

Le traitement au Chloraminophène(*) est poursuivi avec des doses plus fortes (3 comprimés/jour) et associé à une corticothérapie.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum mettent en évidence deux constituants monoclonaux de mobilité différente, appartenant tous deux à la classe IgM et tous deux de Type κ . Le composant le plus lent est une cryoglobuline.

Observation n° 31

Service du Professeur PASQUIER

Dossier 130 F

Femme, 76 ans.

Maladie de Waldenström (ou lymphose) à forme médullaire pure. Cryoglobulinémie. Infection urinaire.

Gammopathie biclonale : Ig M λ - Ig M K

sérum : présence d'une cryoglobuline

PBJ λ urinaire

Madame Bou., âgée de 76 ans, présentant un syndrome pseudo-bulbaire et une insuffisance coronarienne, est hospitalisée en juillet 1969 dans le Service du Professeur PASQUIER pour douleurs lombaires à la suite d'une chute.

La VS est à 90 mm à la 1ère heure, la numération-formule est normale. L'électrophorèse sérique met en évidence deux pics anormaux gammaglobuliniques constitués, l'un et l'autre, par des IgM identifiées par immuno-électrophorèse comme différentes. On note en outre, une cryoglobulinémie.

Un premier myélogramme est normal, mais un second, pratiqué lors d'une nouvelle hospitalisation en octobre 1969, montre une moelle riche, envahie à 70 % par des éléments lympho-réticulaires, parfois à tendance plasmocytaire. L'examen clinique est pauvre : il n'existe ni adénopathie, ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Les radiographies osseuses objectivent un tassement de L2 probablement post-traumatique, survenu sur une colonne très ostéoporotique.

Le diagnostic de maladie de Waldenström est retenu mais compte tenu de l'âge et de la latence clinique, on opte pour l'abstention thérapeutique. Une infection urinaire sévère, avec signes de cystite et présence de pus dans les urines, réagit bien aux antibiotiques.

En mars 1971, la malade décède dans les suites opératoires d'une intervention pour fracture du col du fémur.

Etude biologique

L'examen électrophorétique standard du sérum montre l'existence de deux images d'aspect monoclonal dans la zone Gamma.

L'immuno-électrophorèse avec emploi d'antisérums standard et monospécifiques montre une double courbure très accentuée de la ligne des Ig M, précisant que les deux constituants anormaux appartiennent à la classe Ig M.

Après fractionnement du sérum, on peut établir que le constituant le plus abondant, et le plus anodique, est une IgM Type λ et possède les propriétés d'une cryoglobuline ; le constituant le moins abondant, cathodique, est une IgM κ .

On note par ailleurs, la présence de traces d'une protéine de Bence-Jones λ dans les urines.

Observation n° 32

Service du Professeur VIGNON

Dossier 5413

Femme, 81 ans.

Myélome multiple : signes radiologiques osseux
(démminéralisation rachidienne et tassements de D 4 ,
(D 5 , D 6 , D 7 , D 8 , D 12 et L 1).

Plasmocytose médullaire (35 %) avec nombreux éléments
anormaux.

Pancytopénie. Evolution fatale en 3 ans ½.

Gammopathie biclonale : d'abord Ig G K

et PBJ K urinaire

puis : + PBJ λ urinaire

Madame Mas., âgée de 81 ans, qui a présenté une fracture de l'avant-bras gauche en avril 1971, est hospitalisé en novembre de la même année dans le Service du Professeur VIGNON pour une dorsalgie aiguë avec irradiation radiculaire bilatérale en ceinture, de topographie D 10 .

La VS est à 75 mm à la première heure. La numération formule montre une anémie à 2.500.000 GR / mm³ et une leucopénie à 3.200 GB / mm³. Sur les radiographies du squelette, il existe une ostéose rachidienne décalcifiante et des tassements des corps vertébraux des 4ème, 5ème, 6ème, 7ème et 8ème dorsales..

L'électrophorèse sérique met en évidence un pic anormal en position Gamma et le myélogramme, une plasmocytose à 35 % avec nombreux éléments anormaux.

Le diagnostic de maladie de Kahler est retenu et une cure d'Alkéran(*) et de corticoïdes selon la technique d'Alexanian est réalisée en janvier 1972. Deux nouvelles cures sont pratiquées en 1972 et ont un effet favorable, avec, lors de l'hospitalisation de septembre, VS à 13 mm / 1ère heure, assez bon état général, absence de douleurs osseuses, plasmocytose médullaire à 10 %. Les radiographies montrent cependant deux nouveaux tassements vertébraux de D 12 et L 1. Il n'existe pas de lacunes crâniennes.

L'année 1973 est marquée par une stabilisation clinique et radiologique, mais une pancytopenie ($2.700.000 \text{ GR/mm}^3$, 2.900 GB/mm^3 , $15.000 \text{ plaquettes/mm}^3$) interdit toute chimiothérapie. Le traitement se limite aux corticoïdes et aux transfusions de globules.

En juin 1974, l'anémie importante avec $2.000.000 \text{ GR/mm}^3$ et $8 \text{ g d'hémoglobine/100 ml}$, par étouffement probable de la lignée rouge (plasmocytose médullaire à 40 %), conduit à pratiquer une quatrième cure d'Alkérane(*).

A la fin de l'année 1974, l'état général de la malade se dégrade, une dyspnée apparaît, rattachée à une insuffisance cardiaque avec tachycardie, arythmie et gros coeur radiologique.

La mort survient en février 1975 dans un tableau de douleurs rachidiennes diffuses, de pancytopenie et d'insuffisance cardiaque.

Etude biologique

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques initiaux mettent en évidence dans le sérum un constituant monoclonal de classe IgG Type κ , et dans les urines une protéine de Bence-Jones (PBJ Type κ).

En décembre 1974, soit en fin d'évolution, apparaît une seconde protéine de Bence-Jones dans l'urine (PBJ λ).

Observation n° 33

Service du Docteur FALCONNET (CHR de Mâcon)

Dossier 30244

Femme, 78 ans.

Myélome multiple :

Myéломatose décalcifiante diffuse de Weisenbach

et Lièvre. Plasmocytose médullaire dysmorphique (20 %)

Pancytopenie.

Gammopathie biclonale : Ig A K

PBJ λ urinaire

Madame Ber., âgée de 78 ans, qui présente dans ses antécédents une hémiplégie gauche régressive en 1973, est hospitalisée en juin 1975 dans le Service du Docteur FALCONNET à Mâcon pour une lombalgie aiguë survenue après effort, avec douleur de type mécanique.

L'examen est pauvre, en dehors des signes lombaires. Il n'existe ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie. Les radiographies osseuses objectivent une accentuation de la transparence osseuse pelvi-rachidienne avec discrets enfoncements des plateaux supérieurs de D11 et L3, une importante discarthrose L4-L5 et des lésions d'arthrose inter-apophysaire lombaire. Le crâne et les os des membres sont indemnes de toute lésion lacunaire.

La VS est à 100 mm / 1ère heure. Les examens hématologiques montrent une anémie ($2.400.000 \text{ GR} / \text{mm}^3$, $7,9 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ d'hémoglobine), une leuconéutropénie ($3.200 \text{ GB} / \text{mm}^3$ dont 53 % de polynucléaires, 38 % de lymphocytes) et une thrombopénie ($7.400 \text{ plaquettes au } \text{mm}^3$). La calcémie est normale. Le taux de l'urée sanguine est élevé, à $0,81 \text{ g} / \text{l}$. La protidémie est à $90 \text{ g} / \text{l}$. L'électrophorèse sérique met en évidence un pic anormal en position Gamma. Le myélogramme enfin, montre une infiltration plasmocytaire (20 %) avec cellules jeunes et d'aspect sécrétoire.

Le diagnostic de maladie de Kahler est retenu à type de "myéломatose décalcifiante diffuse".

Le déficit des trois lignées hématopoïétiques semble lié à la plasmocytose médullaire, aussi une cure d'Alkéran(*), à demi-dose, associée aux corticoïdes est réalisée.

Etude b i o l o g i q u e

Les examens électrophorétiques et immuno-électrophorétiques du sérum et de l'urine permettent d'identifier un constituant sérique monoclonal de classe IgA et de Type K et une protéine de Bence-Jones urinaire qui s'avère une PBJ Type λ .

Observation n° 34

Service du Docteur MALLURET (Hôpital de Roanne)

Homme, 79 ans.

Myélome "à chaînes légères" : lacunes crâniennes;
70 % de plasmocytes atypiques dans une moelle
hypoplasique ; splénomégalie.

Evolution terminale en quelques mois.

"Gammopathie" biclonale : P BJ λ sériqueP BJ λ + P BJ κ urinaires

Monsieur Bon., âgé de 79 ans, sans antécédent,
est adressé en novembre 1970 au Centre hospitalier de Roanne,
dans le Service du Docteur MALLURET, en raison d'une baisse de
l'état général avec asthénie, amaigrissement important (15 kg
en 1 an), de douleurs ostéo-articulaires diffuses et d'une anémie.

L'examen clinique note une splénomégalie. La numé-
ration-formule sanguine confirme l'anémie, sévère, avec 1.700.000 GR
au mm^3 et 5,30 g / 100 ml d'hémoglobine. La VS est à 80 mm / 1ère h.
La glycémie est normale. Le taux de l'urée sanguine est légèrement
augmenté (0,72 g / l), la protidémie est à 52 g / l. Il existe
une protéinurie (18 g / 24 h.). Les radiographies du squelette mon-
trent des lacunes crâniennes. Le myélogramme donne un aspect de
moelle hypoplasique avec diminution importante des lignées normales
granuleuses et érythroblastiques et un fort pourcentage (70 %) de
plasmocytes atypiques. L'électrophorèse sérique standard objective
un pic anormal en position gamma très cathodique.

Malgré les efforts thérapeutiques (transfusions, chimio-
thérapie), le malade décède en février 1971 dans un tableau d'apla-
sie médullaire et de candidose digestive.

Etude biologique

L'électrophorèse sérique standard montre une restriction
d'hétérogénéité en position très cathodique, dans la zone Gamma.
Cette anomalie se retrouve identique à l'électrophorèse en gel
d'amidon.

L'immuno-électrophorèse précise que ce composé "d'aspect monoclonal" est une protéine de Bence-Jones, PBJ_Λ.

L'électrophorèse standard des urines montre essentiellement un composé "homogène" en position cathodique mais également une seconde condensation "homogène", de plus faible intensité, en position Bêta₂. L'électrophorèse en gel d'amidon confirme l'existence des deux composants anormaux en soulignant leur différence de concentration.

L'immuno-électrophorèse des urines avec emploi d'antisérums monospécifiques révèle qu'une protéine de Bence-Jones Type Λ (PBJ_Λ) est responsable de l'image électrophorétique cathodique la plus dense, et qu'une seconde protéine de Bence-Jones, mais de Type K (PBJ_K) existe également, en concentration plus faible, qui migre en position Bêta₂ à l'électrophorèse.

L'analyse structurale biochimique de ces deux PBJ_Λ et PBJ_K montrera que leurs régions Variables (V) sont très différentes, ce qui contredirait l'hypothèse admise d'une même région Variable (V_L) associée aux régions Constantes (C_L) d'une PBJ_K et d'une PBJ_Λ présentes dans le sérum et / ou les urines d'un même sujet.

Observation n° 35

Service du Professeur CROIZAT (Professeur REVOL)

Dossier 17005

Femme, 58 ans.

Antécédents de chorée avec séquelles endocardiques et rénales probables.

Lymphose (ou maladie de Waldenström).

Infiltration lympho-plasmocytaire de la moelle.
Hépatosplénomégalie. Cryoglobuline à double contingent. Défaillance rénale terminale.

Evolution sur 15 ans.

Gammopathie triclonale : Ig M K - Ig M K - Ig A K

Madame Pri., aux antécédents de chorée à l'âge de 17 ans, présente en 1947, à l'âge de 45 ans, une anémie modérée ($3.200.000 \text{ GR/mm}^3$) avec splénomégalie. L'existence d'un souffle systolique d'insuffisance mitrale et d'un état subfébrile font envisager le diagnostic d'endocardite infectieuse, mais la négativité des hémocultures, l'apparition, en mars 1948, d'hémorragies muqueuses (épistaxis, gingivorragies), la richesse excessive en myélocytes et promyélocytes de l'étalement de moelle, orientent plutôt vers une affection myéloïde. Une radiothérapie splénique est pratiquée en 1948, qui réduit considérablement le volume de la rate et amène une amélioration clinique importante jusqu'en 1960 malgré des pneumopathies récidivantes avec signes de défaillance cardiaque ayant nécessité plusieurs hospitalisations.

En avril 1960 la malade, alors âgée de 58 ans, fait un nouveau séjour dans le Service des Professeurs CROIZAT et REVOL en raison de manifestations pathologiques multiples : dyspnée importante, rattachée à l'insuffisance mitrale et à l'anémie ($2.400.000 \text{ GR/mm}^3$), syndrome hémorragique avec méléna et rectorragies, ulcères de jambes.

La rate est perçue, il existe une hépatomégalie à 3 travers de doigt, sans adénopathie périphérique. L'atteinte rénale est sévère avec albuminurie à 2 g/24 h. de type glomérulaire,

hématurie microscopique, azotémie à 0,80 g/l, mauvaise valeur fonctionnelle rénale à l'U.I.V. type néphrite chronique.

Le myélogramme montre une infiltration lymphocytaire à 30 % et une population plasmocytaire à 10 %, non dystrophique. L'électrophorèse sérique découvre un constituant anormal en position Gamma se révélant être une cryoglobuline. Les radiographies osseuses sont normales.

En juin 1961 les lésions dermatologiques des membres inférieurs (purpura, aspect de livedo) sont très évocatrices de la cryoglobulinémie. Les examens cliniques et paracliniques n'apportent pas d'élément nouveau.

En décembre 1962 une nouvelle hospitalisation est nécessaire, la malade présentant une bronchopneumopathie infectieuse et une aggravation de son état rénal, avec tableau de néphropathie chronique azotémique et hypertensive, responsable de l'exitus au début de l'année 1963. La ponction sternale de décembre 1962 avait retiré une moelle riche contenant 8 % de plasmocytes avec, parfois, éléments jeunes.

Une vérification anatomique a été pratiquée.

Le coeur, un ganglion médiastinal, les poumons, le cerveau, le pancréas, ne comportaient pas d'infiltration lympho-plasmocytaire.

Le rein est le siège de lésions de glomérulonéphrite proliférative associée à une infiltration lymphocytaire interstitielle.

La rate est riche en infiltrats lympho-plasmocytaires.

Au niveau du foie, il existe une infiltration lymphocytaire des espaces portes.

Le prélèvement de côte montre une moelle pauvre, riche en plasmocytes avec petits îlots lymphocytaires.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard montre une double anomalie en position Bêta₂-globulines et en position Gamma. Le constituant le plus lent est une cryoglobuline. L'examen du sérum débarrassé de la cryoglobuline ne retrouve que l'anomalie monoclonale de mobilité Bêta₂.

L'immuno-électrophorèse révèle que le constituant de mobilité Bêta₂ est une IgA Type K .

La cryoglobuline est constituée de deux IgM Type K bien distinctes.

Il n'existe pas de protéïnurie de Bence-Jones.

Observation n° 36

Service des Professeurs CROIZAT et REVOL

Dossier 21739

Homme, 56 ans.

Lymphose à forme splénomégaly avec leucopénie.

Splénectomie. Atteinte digestive secondaire.

Adénopathies superficielles, iliaques, hilaires,

Insuffisance respiratoire terminale.

Décès après 4 ans d'évolution.

Gammopathie triclonale : Ig G K - Ig G K - Ig G K

Monsieur Ben., âgé de 56 ans, aux antécédents de gastrectomie pour ulcère en 1955 et d'infarctus du myocarde en 1965, est hospitalisé en mars 1966 dans le Service des Professeurs CROIZAT et REVOL pour des douleurs basi-thoraciques gauches de survenue brutale, ayant fait découvrir une splénomégaly. L'examen clinique ne note pas d'hépatomégaly ni d'adénopathie périphérique.

La numération-formule montre une anémie normochrome et une leucopénie modérées, sans anomalie de la formule. Le splénoigramme révèle une hyperplasie maligne à cellules lympho-réticuloplasmocytaires, tandis que le myélogramme est de type réactionnel et irritatif avec éosinophilie et plasmocytose entre 5 et 10 % sans élément anormal. L'électrophorèse met en évidence deux constituants anormaux au niveau des gammaglobulines lentes et un troisième au niveau des gammaglobulines rapides, soit une gammopathie triclonale. Les radiographies osseuses sont normales. Une lymphographie montre une hypertrophie discrète des ganglions pelviens et lombo-aortiques.

Une splénectomie est décidée et réalisée le 6 avril 1966. La rate pesait 1.600 g et était le siège de nombreux nodules grisâtres. Puis un traitement au Chloraminophène(*) est institué, que le malade suit jusqu'en juillet 1967.

En novembre 1968 une nouvelle hospitalisation est nécessitée par des douleurs coliques et une diarrhée rebelle fébrile.

Les radiographies digestives montrent une infiltration du bas-fond caecal et de la dernière anse iléale. L'hémogramme est normal. Il existe de nombreuses adénopathies superficielles ; la biopsie de l'une d'entre elles montre une infiltration lymphocytaire monomorphe évoquant la maladie de Waldenström ou la leucémie lymphoïde. L'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse sériques retrouvent la triple anomalie découverte en 1966. Le myélogramme et la biopsie de moelle objectivent une extension du processus lympho-plasmocytaire avec plasmocytes (5 %) de deux types différents : petits éléments basophiles et quelques volumineux plasmocytes acidophiles qui n'existaient pas en 1966. Une nouvelle lymphographie montre une atteinte certaine des ganglions iliaques. Une cobaltothérapie de 3.000 r sur la fosse iliaque droite amène une disparition des signes digestifs.

En avril 1969 surviennent des crises dyspnéïques intenses. Les radiographies pulmonaires montrent des adénopathies hilaires bilatérales. Chloraminophène(*) et corticoïdes améliorent le malade jusqu'en janvier 1970 où un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë entraîne le décès. Une bronchoscopie avait montré des lésions endobronchiques bourgeonnantes de la bronche-souche droite mais ayant un aspect histologique de lésions inflammatoires.

Il n'a pas été pratiqué de vérification anatomique.

Etude b i o l o g i q u e

L'électrophorèse sérique standard montre la présence, dans la zone des gammaglobulines, de trois images "en bande étroite" bien distinctes.

L'immuno-électrophorèse montre un dédoublement de la ligne des Ig G. Sa nature sera précisée par l'étude des fractions obtenues par chromatographie sur DEAE Sephadex.

Le constituant monoclonal le plus cathodique et celui de mobilité la plus anodique semblent présenter une communauté antigénique complète, donnant une ligne Ig G à double courbure sur l'immuno-électrophorèse. Le constituant Ig G de mobilité intermédiaire donne une ligne de précipitation distincte de celle des précédents et semble moins antigéniquement déficient qu'eux.

Les trois constituants monoclonaux sont de Type K .

N°. Observation	1	2	3	4	5
Sexe - Age	♂ 71	♂ 65	♂ 64	♂ 57	♂ 73
BIOLOGIE : Constituante monoclonaux SÉRIQUES	Ig G ₁ K - IgAK	Ig GK - IgA λ	Ig GK - IgA K	Ig GK - IgAK	Ig GK - IgA K
Protéinurie de Bence-Jones	absence	absence	absence	absence	PBJ K
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg/100ml monoclonales : taux faible + moyen++ taux élevé +++	Ig G = + Ig A = +++ Ig M = 71	Ig G = ++ Ig A = ++ Ig M = 235	Ig G = +++ Ig A = ++ Ig M = 142	non dosées	Ig G = + Ig A = +++ Ig M = 34
Protidémie en g / l.	90 g / l	78 g / l	81 g / l	65 g / l	73 g / l
V.S.	72 mm / 1ère H	?	75 mm / 1ère H	33 mm / 1ère H	88 mm / 1ère H
CLINIQUE :					
Signes Généraux	Anorexie Amaigrissement	-	Baisse état général (tuberculose pulm.)	-	-
A.D.P. périphériques	-	-	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	+ (cirrhose)	-
Splénomégalie	-	-	-	-	-
Autres Manifestations cliniques	Douleurs thoraci- ques G. Douleurs lombaires	1972 : Angiocholite lithias. : le bilan révèle gammopathie. Coxarthrose D.	Rechute, tuberculose pulmon. excavée : bilan révèle gammopathie.	Cirrhose : le bilan révèle gammopathie. Polynévrite éthyl. Eczéma des membres	Douleurs lombo- fessières
ETUDE RADIOLOGIQUE :	lacunes crâniennes tumeur costale G. tassem. D9, D11, L1	lacunes crâniennes	radiographies osseuses normales	radiographies osseuses normales	ostéolyse sacrée
HÉMATOLOGIE : HEMOGRAMME	Anémie Leucocytose Polynucléose	normal	Anémie hypochrome (hémoptysies abondantes)	Anémie discrète	Anémie
MYELOGRAMME	Plasmocytose maligne	Plasmocytose maligne (10-30%) contingent lymphocytaire (10%)	Plasmocytose atypique : 15-20%	Plasmocytose atypique : 17%	normal
TRAITEMENT :	Alkeran * (melphalan) (4 mg / jour)	abstention thérapeutique	abstention thérapeutique	abstention thérapeutique	abstention thérapeutique
ÉVOLUTION Complications =====	Décès en 3 mois	Latence clinique myélome : 3 ans de recul. Fistule bil.int. saturée et cholecystect(XI.75)	sans nouvelles du malade	Décès par autodestruction 1 an plus tard	Décès en qq. jours (infarctus myocarde)
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple (cliniquement latent)	Myélome multiple (cliniquement latent)	Myélome multiple (cliniquement latent)	Plasmocytome sacré probable

N°. Observation	6	7	8	9
Sexe - Age	♂ 53	♂ 53	♀ 76	♂ 69
BIOLOGIE : Constituants monoclonaux SÉRIQUES	Ig G K - Ig A K	Ig G ₃ λ - Ig A λ	Ig G K - Ig A λ	Ig G K - Ig A K
Protéinurie de Bence-Jones	absence	absence	absence	absence
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible + ; moyen + + Taux élevé + + +	Ig G = + + + Ig A = + + + Ig M = 44	non dosées	Ig G = + + Ig A = + + + Ig M = 108	Ig G = + Ig A = + + + Ig M = 66
Protidémie en g / l.	86 g / l	65 g / l	70 g / l	73 g / l
V.S.	56 mm / 1ère H	12 mm / 1ère H	15 mm / 1ère H	50 mm / 1ère H
CLINIQUE : Signes Généraux	-	-	Asthénie Anaigrissement	-
A.D.P. périphériques	-	-	+	-
Hépatomégalie	-	-	+	-
Splénomégalie	-	-	-	-
Autres Manifestations cliniques	Acropathie ulcéro- mutilante Type Bureau - Barrière Cirrhose probable	Névrite optique saturnine	Polynévrite des M.I. pigmentation cutanée diffuse	Démence sénile
ÉTUDE RADIOLOGIQUE	pas de lésion évocatrice du myélome	radiographies osseuses normales	Paget hémi-bassin droit Scintigraphie foie : gros foie homogène	radiographies osseuses non pratiquées
HÉMATOLOGIE : HEMOGRAMME :	Anémie discrète	normal	Polyglobulie vraie d'étiologie indéterminée.	normal (hématies en rouleaux)
MYELOGRAMME	Plasmocytose (5 %) sans atypie	Plasmocytose (3 - 5 %) sans atypie	Plasmocytose (25 %) sans atypie	non pratiqué
TRAITEMENT	soins locaux : ulcéra- tions des pieds. Vit. B	Vit. B	saignées répétées (200 cc)	?
ÉVOLUTION Complications	sans nouvelles du malade	sans nouvelles du malade	Décès en quelques semaines : OAP	Décès en quelques semaines
DIAGNOSTIC	Acropathie ulcéro- mutilante Cirrhose probable	Gammopathie biconale apparemment isolée	malade non classée (myélome ? ou manifes- tations paraneoplas- tiques ?)	malade non classé (examens paracliniques (insuffisants))

N°. Observation	10	11	12	13
Sexe - Age	♀ 60	♂ 54	♂ 69	♂ 71
BIOLOGIE				
Constituante monoclonaux SÉRIQUES	Ig G _K - Ig M _K	Ig G _K - Ig M _K	Ig G _K - Ig M _K	Ig G _K - Ig M _K
Protéinurie de Bence - Jones	P B J K	absence	absence	non recherchée
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible + ; moyen + + Taux élevé + + +	Ig G = + Ig A = 67 Ig M = + +	Ig G = + + + Ig A = 48 Ig M = + + +	non dosées	Ig G + + + + Ig A = 98 Ig M = + +
Protidémie en g / l.	70 g / l	?	87 g / l	80 g / l
V.S.	80 mm / 1ère H	?	60 mm / 1ère H	90 mm / 1ère H
CLINIQUE				
Signes Généraux	+	+	+	—
A.D.P. périphériques	—	+	+	—
Hépatomégalie	+	—	+	—
Splénomégalie	+	—	—	—
Autres Manifestations cliniques	Bronchopneumopathies infectieuses itérat. Infiltrats bases pulmonaires Ecchymoses, Epistaxis Infections urinaires	placards cutanés (infiltrats lympho- (plasmocytaires) Infiltrats pulmon. parahilaires	Polyarthrite rhumatoïde Douleurs lombo- crurales bilatérales	—
ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	radiographies osseuses normales	radiographies osseuses non pratiquées	lacunes crâniennes	radiographies osseuses normales Lymphographie normale
HÉMATOLOGIE HEMOGRAMME	Anémie Leucopénie Thrombopénie	Lymphocytose relative	Anémie	Anémie Leucocytose Lymphocytose
MYELOGRAMME	moëlle pauvre	Infiltration lymphoplasmocytaire massive	Lympho (20 - 30 %) plasmocytose (6 %)	Lympho (15 %) plasmocytose (15 %)
TRAITEMENT	Antibiotiques corticoïdes plasmaphérèses	?	chlorambucil (Chloraminophène(*)) corticoïdes	chlorambucil puis : en cures brèves : Alkeran *
ÉVOLUTION Complications	complications infectieuses multiples Mort après 5 ans d'évolution : Hématomyélie termin.?	sans nouvelles du malade	Décès après 3 ans d'évolution : douL. osseuses diffuses et insuffisance card. terminale	Etat stationnaire après 2 ans d'évolution
DIAGNOSTIC	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)

N°. Observation	14	15	16	17
Sexe - Age	♀ 70	♂ 75	♂ 74	♂ 54
BIOLOGIE				
Constituants monoclonaux SÉRIQUES	Ig G ₁ K - Ig MK	Ig G K - Ig MK	Ig G λ - Ig M λ	Ig G ₂ λ - Ig MK
Protéinurie de Bencé - Jones	absence	absence	non recherchée	absence
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible + ; moyen ++ Taux élevé +++	non dosées	Ig G = +++ Ig A = 120 Ig M = +++	Ig G = ++ Ig A = 80 Ig M = +++	Ig G = +++ Ig A = 39 Ig M = ++
Protidémie en g / l.	88 g / l	85 g / l	79 g / l	95 g / l
V.S.	85 mm / 1ère H	70 mm / 1ère H	110 mm / 1ère H	40 mm / 1ère H
CLINIQUE				
Signes Généraux	+	+	+	-
A.D.P. périphériques	+	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	-
Splénomégalie	-	-	+	+
Autres Manifestations cliniques	Cancer du sein opéré 14 ans plus tôt	pseudo-kyste du pancréas opéré	épistaxis Hépatite à virus B	Infection urinaire dont le bilan révèle la gammopathie
ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	déminéralisation diffuse sans image lytique	radiographies osseuses normales Lymphographie normale	aspect irrégulier des branches ischio- pubiennes	radiographies osseuses normales Lymphographie normale Scintigr. Rate grosse
HÉMATOLOGIE HEMOGRAMME	Anémie aplastique sévère	Anémie discrète	pancytopénie Anémie hémolytique par auto-anticorps	Anémie discrète
MYELOGRAMME	Aplasie médullaire	Infiltration lymphoplasmocytaire 70%	Infiltration lymphocytaire 30-40% discrète plasmocytose	Infiltration lymphocytaire 50%
TRAITEMENT	transfusions androgènes	abstention thérapeutique	chlorambucil corticoïdes transfusions plasmaphérèses	chlorambucil (Chloraminophène*)
ÉVOLUTION Complications	complications infectieuses multipl. Décès après 2 ans % d'évolution	Décès postopératoire (pseudo-kyste du pancréas)	Décès après 1 an d'évolution : circonstances non précisées	Etat satisfaisant après 15 mois d'évolution
DIAGNOSTIC	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)

N°. Observation	18	19	20	21
Sexe - Age	♀ 83	♀ 43	♂ 71	♀ 88
BIOLOGIE				
Constituants monoclonaux S E R I Q U E S	Ig G - Ig M (ch.L non typées)	Ig G - Ig M (ch.L non typées)	Ig GK - Ig MK	Ig GK - Ig M λ
Protéinurie de Bence - Jones	absence	absence	P B J K	P B J K
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible + ; moyen ++ Taux élevé : +++	non dosées	non dosées	Ig G = ++ Ig A = 235 Ig M = +++	Ig G = + Ig A = 126 Ig M = ++
Protidémie en g / l.	78 g / l	79 g / l	80 g / l	74 g / l
V.S.	68 mm / 1ère H	80 mm / 1ère H	60 mm / 1ère H	70 mm / 1ère H
CLINIQUE				
Signes Généraux	+	+	+	-
A.D.P. périphériques	+	+	-	-
Hépatomégalie	-	+	+	-
Splénomégalie	-	+	-	-
Autres Manifestations cliniques	-	Ecchymoses Gingivorragies Ménorragies	Phlébite jambe G. Cancer amygdalien Abscess appendiculaire	Fractures : (côte - clavicule D.- (poignet D.) consolidant normalement, mais dues à des traumat. très minimes.
ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	radiographies osseuses normales Niche gastrique suspecte	radiographies osseuses normales	lacunes crâniennes	radiographies osseuses normales
HÉMATOLOGIE				
HEMOGRAMME	Anémie	Anémie Thrombopénie	Anémie modérée	normal
MYELOGRAMME	Lymphoplasmocytose	Infiltration lymphocytaire 65 % qq. éléments lymphoblastiques	Plasmocytose 20 %	Plasmocytose atypique : 12 %
TRAITEMENT	abstention thérapeutique	6 mercaptopurine corticoïdes	Alkeran* (melphalan)	abstention thérapeutique
ÉVOLUTION				
Complications	sans nouvelles de la maladie	complications infectieuses multiples Décès en 10 mois.	Décès : (métastases multiples (du cancer amygd.))	Etat stationnaire 6 mois après découverte de la gammopathie
DIAGNOSTIC	Lymphose (ou Maladie de waldenström)	Lymphose (ou Maladie de waldenström)	Myélome multiple	Myélome multiple

N°. Observation	22	23	24	25
Sexe - Age	♂ 56	♀ 80	♀ 76	♂ 72
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgG ₁ K - IgG ₄ λ IgG ₁ ++ au début IgG ₄ +++ et IgG ₁ trace à la fin	IgGλ - IgGλ	IgGK - IgGλ	IgGλ - IgGλ
Protéinurie de Bence - Jones	P BJ K + P BJ λ début <u>état</u> (fin)	absence	P BJ K	P BJ λ
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible + ; moyen ++ Taux élevé +++	1971 : étude métabol. Ig G résiduelles (normales) = 554 Ig A = 85 Ig M = 117	Ig G = +++ Ig A = 48 Ig M = 66	Ig G = +++ Ig A = 67 Ig M = 49	Ig G = + Ig A = 273 Ig M = 261
Protidémie en g/l	77 g/l	75 g/l	91 g/l	46 g/l
V.S.	5 mm / 1ère H	70 mm / 1ère H	90 mm / 1ère H	100 mm / 1ère H
CLINIQUE				
Signes Généraux	+	+	-	?
A.D.P. périphériques	-	-	-	-
Hépatomégalie	-	-	-	-
Splénomégalie	-	-	-	-
Autres Manifestations cliniques	Névralgies intercostales	Douleurs dorsales tumeurs sternale et costales Névralgie crurale G.	tumeur de la joue D.	Polyarthrite rhumatoïde Antécédent de cancer du larynx
ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	Tassem. ^{ts} D6,D7,D8, ostéolyse corps C7	Tassem. ^{ts} D5,D6,D7, D12 ; lyse pédicule G. de L3 ; ostéolyse 8ème côte droite.	lacunes crâniennes	pas de lésion osseuse évocatrice du myélome s/ radiographies
HÉMATOLOGIE HEMOGRAMME	normal	normal	normal	Anémie modérée
MYELOGRAMME	Plasmocytose atypique 10%	Pas de plasmocytose mise en évidence	non pratiqué	normal
TRAITEMENT	Radiothérapie cures de melphalan	melphalan (Alkérant*) Radiothérapie	abstention thérapeutique	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde
ÉVOLUTION COMPLICATIONS	Complications infectieuses multiples Polynévrite sensitivo motrice 4 membres. Artérite M.S.D : décès postopérat(amputation avant-bras) sans évol.	sans nouvelle de la malade	sans nouvelle de la malade	Décès par péritonite après perforation sigmoïdienne
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple probable	Myélome multiple probable	Polyarthrite rhumatoïde

N°. Observation	26	27	28	29
Sexe - Age	♀ 71	♂ 74	♂ 57	♀ 82
BIOLOGIE				
Constituants monoclonaux SÉRIQUES	Ig G ₃ K-Ig G ₃ K	Ig Gλ-Ig Gλ	Ig G ₁ λ-Ig G ₁ λ	Ig G ₃ K-Ig G ₃ λ
Protéinurie de Bence - Jones	PBJK	non recherchée	PBJλ	PBJK+PBJλ
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100ml monoclonales : Taux faible +; moyen ++ Taux élevé +++	Ig G = +++ Ig A = 198 Ig M = 60	Ig G = ++ Ig A = 332 Ig M = 135	Ig G = +++ Ig A = 35 Ig M = 10	Ig G = ++ Ig G = 62 Ig M = 44
Protidémie en g / l.	110 g / l	79 g / l	84 g / l	65 g / l
V.S.	70 mm / 1ère H	34 mm / 1ère H	30 mm / 1ère H	75 mm / 1ère H
CLINIQUE				
Signes Généraux	-	+	-	-
A.D.P. périphériques	-	-	-	-
Hépatomégalie	-	+	-	-
Splénomégalie	-	-	-	-
Autres Manifestations cliniques	Antécédents abcès tuberculeux sein G.(?) Pneumopathie chron. bilatér. d'étiologie tubercul. discutable.	Cirrhose (ponction-biopsie (hépatique)	-	Insuffisance circulatoire cérébrale
ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE	Radiographies osseuses normales	Radiographies osseuses normales	Radiographies osseuses normales	déminéralisation rachidienne sans tassement ni déforma- tion vertébraux.
HÉMATOLOGIE				
HEMOGRAMME	normal	normal	normal	Anémie
MYELOGRAMME	Lymphoplasmocytose modérée sans atypie	Plasmocytose 3 - 4 % sans atypie	Plasmocytose 10 % sans atypie	Lympho-plasmocytose modérée sans atypie
TRAITEMENT	corticoïdes Isoniazide	Vit. B Hépatoprotecteurs restriction éthylque	abstention thérapeutique	abstention thérapeutique
ÉVOLUTION	Etat stationnaire	Etat stationnaire	Etat satisfaisant un an plus tard	Etat stationnaire
COMPLICATIONS				
DIAGNOSTIC	Pneumopathie chronique au long cours	Cirrhose	Gammapathie biclonaie "apparemment isolée"	Gammapathie biclonaie "apparemment isolée"

N°. Observation	30	31
Sexe - Age	♀ 66	♀ 76
BIOLOGIE:		
Constituants monoclonaux SÉRIFIQUES	Ig MK - Ig MK CRYOGLOBULINE	Ig Mλ - Ig MK CRYOGLOBULINE
Protéinurie de Bence - Jones	absence	P BJλ
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales :	Ig G = 1.002 Ig A = 98 Ig M = + + +	non dosées
Taux faible +; moyen ++ Taux élevé +++		
Protidémie en g / l.	71 g / l	69 g / l
V.S.	75 mm / 1ère H	90 mm / 1ère H
CLINIQUE:		
Signes Généraux	+	-
A.D.P. périphériques	—	—
Hépatomégalie	—	—
Splénomégalie	—	—
Autres Manifestations cliniques	-	-
ÉTUDE RADIOLOGIQUE:	Radiographies osseuses normales	Tassement de L2 post-traumatique
HÉMATOLOGIE: HEMOGRAMME	Anémie	normal
MYELOGRAMME	Infiltration lymphocytaire 25%-30% sans atypie	Infiltration lymphoréticulaire 70%
TRAITEMENT:	chlorambucil (Chloraminophène*) corticoïdes	abstention thérapeutique
ÉVOLUTION Complications =====	Etat stationnaire	Infection urinaire sévère. Décès postopératoire (fract.col Fémur D.)
DIAGNOSTIC	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)	Lymphose (ou Maladie de Waldenström)

N°. Observation	32	33	34
Sexe - Age	♀ 81	♀ 78	♂ 79
BIOLOGIE : Constituants monoclonaux SÉRIQUES	Ig GK	Ig A K	P B Jλ
Protéïnurie de Bence - Jones	P B J K P B Jλ (pér.termin.)	P B Jλ	P B Jλ P B J K
Immunoglobulines sériques : résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible +; moyen ++ Taux élevé +++	Ig G = +++ Ig A = 20 Ig M = traces	Ig G = 797 Ig A = +++ Ig M = 34	non dosées
Protidémie en g / l.	80 g / l	90 g / l	52 g / l
CLINIQUE : V.S.	75 mm / 1ère H	100 mm / 1ère H	80 mm / 1ère H
Signes Généraux	+	—	+
A.D.P. périphériques	—	—	—
Hépatomégalie	—	—	—
Splénomégalie	—	—	++
Autres Manifestations cliniques	Douleurs rachidiennes Névralgie D10	Lombalgie aiguë	Douleurs ostéo- articulaires diffuses
ÉTUDE RADIOLOGIQUE :	Déminéralisation du rachis. tassements D4, D5, D6, D7, D8, D12, L1	Ostéose décalcifiante.	lacunes crâniennes
HÉMATOLOGIE			
HEMOGRAMME	pancytopénie	pancytopénie	Anémie sévère
MYÉLOGRAMME	Plasmocytose atypique : 35%	Plasmocytose atypique : 20%	Plasmocytose atypique : 70%
TRAITEMENT :	cures d'Alkérán* (melphalan) corticoïdes transfusions	cures d'Alkeran* (melphalan) corticoïdes	chimiothérapie transfusions
ÉVOLUTION			
Complications	Décès après 3 ans ½ d'évolution.	sans nouvelles de la malade	- Aplasie médullaire - Candidose digestive Décès en quelques mois.
DIAGNOSTIC :	Myélome multiple	Myélome multiple (Myéломatose (décalcifiante (diffuse)	Myélome multiple "à chaînes légères"

N°. Observation	35	36
Sexe - Age	♀ 58	♂ 56
B I O L O G I E		
Constituants " monoclonaux " S E R I Q U E S	Ig MK-Ig MK-Ig AK C R Y O G L O B U L I N E	Ig GK-Ig GK-Ig GK
Protéinurie de Bence - Jones	Absence	Absence
Immunoglobulines sériques ; résiduelles : mg / 100 ml monoclonales : Taux faible +; moyen ++ Taux élevé +++	non dosées	Ig G = ++ Ig A = 44Q Ig M = 71
Protidémie en g / l.	67 g / l	83 g / l
C L I N I Q U E V.S.	90 mm / 1ère H	60 mm / 1ère H
Signes Généraux	+	+
A.D.P. périphériques	-	+
Hépatomégalie	+	-
Splénomégalie	+	+
Autres Manifestations cliniques	Chorée antérieure : séquelles endocardiques et rénales probables. Purpura livedo M.I. évocateur de cryoglobuline	Troubles digestifs (diarrhée rebelle, (douleurs coliques).
É T U D E R A D I O G R A P H I Q U E	radiographies osseuses normales	radiographies osseuses N. Lymphographie : atteinte gg.iliaques ; infiltration iléocaecale. A.D.P. hilaires bilatér.
H É M A T O L O G I E H E M O G R A M M E	Anémie	Anémie Leucopénie
M Y E L O G R A M M E	Lympho (30 %) plasmocytose (10 %)	Lympho-plasmocytose (non chiffrée)
T R A I T E M E N T	Radiothérapie splénique	Splénectomie chlorambucil (Chloramino- phène*)+radiothérapie s/ fosse iliaque droite
É V O L U T I O N <u>C O M P L I C A T I O N S</u>	Pneumopathies récidivant. Evolution en 15 ans. Défaillance rénale terminale	Décès après 4 ans d'évolution Insuffisance respiratoire terminale.
D I A G N O S T I C	L y m p h o s e (ou maladie de waldenström)	L y m p h o s e (ou maladie de waldenström)

Tableau I. Observations de la littérature

Le type des chaînes légères n'est pas précisé : l'étude détaillée des différentes combinaisons est effectuée dans le Chapitre III.

Constituants "monoclonaux" associés :	Nombre de cas :	Références bibliographiques
<u>/ Ig G - Ig A</u>	51	{ (6) (7) (8) (9) (11) (25) (26) (31) (34) (36) (49) (56) (58) (73) (76) (83) (87) (89) (90) (93) (94) (100) (105) (115) (120)
<u>/ Ig G - Ig M</u>	42	{ (6) (12) (23) (28) (36) (43) (46) (49) (50) (55) (57) (71) (72) (76) (80) (86) (91) (94) (95) (100) (103) (105) (108) (112) (120)
<u>/ Ig G - Ig G</u>	37	{ (2) (4) (27) (34) (36) (45) (49) (62) (72) (76) (94) (98) (100) (102) (110) (114)
<u>/ Ig M - Ig A</u>	11	{ (8) (33) (43) (49) (67) (72) (86) (94) (95) (96)
<u>/ Ig M - Ig M</u>	15	[(1) (8) (10) (34) (43) (95) (117)
<u>/ Ig A - Ig A</u>	3	[(34) (72)
<u>/ Ig G - Ig D</u>	2	[(3) (30)
<u>/ Ig G - PBJ</u>	6	[(29) (46 bis) (49) (64) (76) (101)
<u>/ Ig A - PBJ</u>	1	[(24)
<u>/ Ig M - PBJ</u>	1	[(72)
<u>/ PBJ κ - PBJ λ</u>	1	[(27)
<u>/ Ig M - H γ</u>	1	[(54)
<u>/ Ig A - H μ</u>	1	[(52)
<u>/ "oligoclonales"</u>	7	[(43) (51) (53) (76) (91)
<u>Total :</u>	<u>179</u>	

Chapitre III

Observations de la Littérature

Les différentes recherches que nous avons effectuées dans la littérature nous ont permis de rassembler 179 cas de gammopathies "bi ou oligoclonales" (Tableau I.)

I. - Des renseignements cliniques, plus ou moins précis, n'ont pu être retrouvés que pour 78 observations (n° 37 à 114) classées, en tenant compte de l'année de la publication et du type d'association des constituants "monoclonaux", de la façon suivante :

- * 23 associations Ig G - Ig A : Observations n° 37 à 59
- * 20 associations Ig G - Ig M : Observations n° 60 à 79
- * 13 associations Ig G - Ig G : Observations n° 80 à 92
- * 4 associations Ig M - Ig A : Observations n° 93 à 96
- * 2 associations Ig M - Ig M : Observations n° 97 et 98
- * 1 association Ig A - Ig A : Observation n° 99
- * 2 associations Ig G - Ig D : Observations n° 100 et 101
- * 5 associations Ig G - PBJ de chaînes légères différentes :
Observations n° 102 à 106
- * 1 association Ig A - PBJ de Types différents :
Observation n° 107
- * 1 association Ig A - chaîne H μ : Observation n° 108
- * 1 association Ig M - chaîne H γ : Observation n° 109
- * 5 gammopathies "oligoclonales" : Observations n° 110 à 114

Ces 78 observations sont présentées sous forme de tableaux synoptiques portant les n° correspondants, page 93 et suivantes. Nous regretterons le caractère fréquemment succinct des renseignements : certaines données biologiques simples, les thérapeutiques, ne sont pas rapportés.

AUTEUR :	Scheurlen	BACHMANN - 1965 - (7) :						
Date (Réf.Biblio)	1964 (93)							
N° Observations	37	38	39	40	41	42	43	44
Sexe - Age	♀ 74	♀ 68	♀ 69	♀ 54	♂ 70	♂ 65	♂ 66	♂ 69
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA	IgG IgA
Protéïnurie de Bence-Jones	+	non recherchée	non recherchée	non recherchée	non recherchée	non recherchée	non recherchée	non recherchée
CLINIQUE Signes généraux								
ADP périphér.								
Hépatomégalie								
Splénomégalie								
Autres manifestations cliniques		carcinome colique opéré 2 ans avant. Pas métas- tases conn.	carcinome indifféren- cié avec métastases					Réticulo- sarcome et carcinome rénal.
Etude radiographique								
<u>HEMATOLOGIE</u>								
Hémogramme								
Myélogramme								
Cytologie en Immuno- fluorescence								
Evolution Complications								
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Cancer colique	Carcinome indifféren- cié métastatique	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Réticulo- sarcome

AUTEUR : Date (Réf. Biblio)	DITTMAR 1965 (26)	KISTNER 1965 (56)	AXELSSON 1966 (6)	RADL 1966 (87)	WETTER 1966 (115)
N° Observations	45	46	47	48	49
Sexe - Age	♂ 72	♀ 73	♀ 76	♂ 53	♂ 62
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgGK - IgA λ	IgG - IgA	IgG - IgA	IgG - IgA	IgG - IgA
Protéïnurie de Bence-Jones	PBJK - PBJ λ	non recherchée	non recherchée	non recherchée	non recherchée
CLINIQUE Signes généraux					
ADP périphériques					
Hépatomégalie					
Splénomégalie					
Autres manifestations cliniques	Polyglobulie vraie depuis 9 ans étiologie indéterminée				
Etude Radiographique	déminéralisation diffuse.			lésions lytiques (crâne, rachis, côtes)	lésions lytiques multiples
HEMATOLOGIE : HEMOGRAMME	Anémie (lors de l'appar. de gammopathie)				
MYELOGRAMME	Plasmocytose 15 %	Plasmocytose dysmorphique		Plasmocytose dysmorphique 30 %	
Cytologie en Immuno- fluorescence	2 groupes cellulaires (IgG) (IgA)				
Evolution Complications					
DIAGNOSTIC	malade non classé (myélome ?)	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Réf.Biblio.)	COSTEA 1967 (18)	ROSEN 1967 (89)	FATEH - MOGHADAM 1968 (32) 1968 (32)		FINE 1962 (36)
N° Observations	50	51	52	53	54
Sexe - Age	♂ 71	♀ 82	♀ 59	♂ 66	♂ 65
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SERIQUES	IgG K - IgA K	IgG K - IgA λ	IgG K - IgA K	IgG K - IgA λ	IgG K - IgA K
Protéinurie de Bence-Jones	absence	PBJ K - PBJ λ	PBJ K	absence	non recherchée
CLINIQUE Signes généraux		baisse de l'état général			
ADP périphériques	+				
Hépatomégalie	+				
Splénomégalie					
Autres manifestations cliniques	nodules sous-cutanés	rachialgies tuméfaction costales & claviculaire			douleurs thoraciques
Etude radiographique	lésions lytiques multiples démínéralisation	lésions lytiques multiples Fracture col du fémur	démínéralisation rachidienne tassement D 6, D 7, D 10, D 12, L 1, L 2	démínéralisation rachidienne	lacunes crâniennes & rachidiennes
HEMATOLOGIE HEMOGRAMME	Anémie	Anémie			
MYELOGRAMME	Plasmocytose dysmorphique	Lympho. (20 %) - plasmocytose & 28 à 44 % cell.intermédiaires	Plasmocytose	Plasmocytose	Plasmocytose 80 %
Cytologie en Immuno- fluorescence	1 seul groupe plasmocytes (IgG, IgA)	2 groupes cellul. grands plasmocytes à IgA ; et petits plasmocytes & lymphocytes IgG			
Evolution Complications	Mort en 18 mois Autopsie : infil- trat.nodules ss- cutanés, pancréas, thyroïde, testic, gg	Complications infectieuses pulmonaires	Complications infectieuses pulmonaires		
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Référ.Biblio.)	OTTO 1972 (76)	BARON 1973 (9)	RUDDERS 1973 (90)	BIHRER 1974 (11)	FAIR 1974 (31)
N° Observations	55	56	57	58	59
Sexe - Age	non précisées	♂ 64	♂ 69	♂ 55	♀ 65
BIOLOGIE Constituante monoclonaux SÉRIQUES	IgG _K - IgA _K	IgG - IgA Cryoglobuline	IgG _λ - IgA _λ	IgG _K - IgA _K	IgG ₂ _K - IgA _K
Protéinurie de Bence-Jones	PBJ _K	absence	absence	PBJ _K	absence
CLINIQUE Signes généraux		amaigrissement baisse état gén.	7		
ADP périphériques					
Hépatomégalie		+			
Splénomégalie					
Autres manifestations cliniques		épistaxis gingivorragies purpura			
Etude radiographique		déminéralisation diffuse lacunes crâniennes	lésions lytiques omoplate D. & tête fémur G.	ostéolyse L4	déminéralisation diffuse Tassements vertébraux
HEMATOLOGIE HEMOGRAMME		Thrombopénie			
MYELOGRAMME		Plasmocytose et infiltration	Plasmocytose 44 %	Plasmocytose dysmorphique 23 %	Plasmocytose atypique 40 %
Cytologie en Immuno- fluorescence			3 groupes cell. (IgG) (IgA) (IgG, IgA)	2 groupes plasmocytes (IgG)(IgA)	
Evolution Complications					
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Réf. Biblio.	KJELDSEN 1963 (57)	CURTAIN 1964 (23)	JAEGER 1967 (50)	BJERRUM 1968 (12)	FINE 1968 (35)	
N° Observations	60	61	62	63	64	65
Sexe - Age	♂ 81	♂ 49	♂ 70	♀ 76	♀ 78	♂ 62
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgG - IgM Cryoglobuline	IgG - IgM	IgG - IgM	IgG - IgM	IgG - IgM	IgG - IgM
Protéinurie de Bence-Jones	absence	absence	+	absence	non recherchée	non recherchée
CLINIQUE Signes généraux	Maigrissement			+	+	+
ADP périphér.	--		+	--	--	+
Hépatomégalie	--		+	+	--	
Splénomégalie	--		--	+	--	+
Autres manifestations cliniques	diarrhée rectorragies			méléna	bronchopneumo- pathie aiguë	
Etude radiographique	normales	lésions ostéolytiques		lésions ostéolytiques (rachis)		
HEMATOLOGIE :						
Hémogramme	Anémie		Anémie Lymphocytose Thrombopénie	Anémie Lymphocytose (67 %)		Anémie Leucopénie
Myélogramme	21 % lympho. 6 % cell. réti- culaires 2 % plasmocytes d'aspect normal	Plasmocytose dysmorphique	Infiltration lymphocytaire	26 % lympho. 3 % plasmocytes d'aspect normal	Infiltration lymphoïde	Infiltration lymphoïde <u>massive</u>
Cytologie en immuno- fluorescence		2 groupes plasmocytes (IgG)(IgM)	3 groupes cell. Plasmocytes(IgG) Lymphocytes(IgM) Plasmocytes (IgG, IgM)			
Evolution Complications	Complications pulmonaires infectieuses Mort en 1 mois		Complications infectieuses multiples Mort en 4 ans	Coma hépatique Mort en 1 an		Mort en 4 ans
DIAGNOSTIC	Maladie de Waldenström	Myélome multiple	Leucémie Lymphoïde Chronique	Maladie de Waldenström & lésions ostéo- lytiques rachis	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström

AUTEUR : Date (Référ.Biblio.)	KELLNER 1968 (55)	DRYLL 1969 (28)	SANDERS 1969 (91)		Tischendorf 1969 (108)
N° Observations	66	67	68	69	70
Sexe - (Age	♀ 68	♂ 69	♂ 68	♀ 42	♀ 50
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SERIQUES	IgG - IgM IgM > IgG	IgG - IgM Taux Ig résiduelles normal.	IgG λ - Ig M λ	Ig G K - Ig M K	Ig G ₃ K - Ig M K
Protéinurie de Bence-Jones	PBJ	absence	absence	absence	PBJ K & lysozymurie
CLINIQUE Signes généraux	Baisse état génér.				+
ADP périphériques	-	-	-	-	+
Hépatomégalie	+	-	-	-	+
Splénomégalie	+	-	-	-	+
Autres manifestations cliniques		Polyarthrite rhumatoïde à cellules LE depuis 2 ans	Purpura	Plasmocytome de base de la langue	douleurs pelviennes et rachidiennes
Etude radiographique				normales	déminéralisation diffuse
HEMATOLOGIE HEMOGRAMME	Anémie		Thrombopénie		Anémie hémolytique Leucopénie avec lymphocytose relative (40-60%)
MYELOGRAMME	Infiltration lympho- plasmocytaire	non pratiqué	Lympho- Plasmocytose (15 - 20 %)	Lympho (20 %) Plasmocytose (5 %)	Plasmocytes atypiques Petits éléments lymphoïdes
Cytologie en Immuno- fluorescence					
Evolution Complications	Mort en 15 jours		Mort par hépatite au sérum		
DIAGNOSTIC	Maladie de Waldenström	Polyarthrite rhumatoïde	Maladie de Waldenström	Plasmocytome de la Langue	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Référ.Biblio.)	PENN 1970 (80)	OTTO 1972 (76)			Mc NUTT 1973 (71)
N° Observations	71	72	7	74	75
Sexe - Age	♂ 67	non précisés	non précisés	non précisés	♂ 58
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgG ₃ λ - IgMλ	IgG K - IgM K	IgG K - IgM K	IgG K - IgM K	IgG K - IgM K
Protéinurie de Bence-Jones	non recherchée	absence	absence	non précisée	douteuse
CLINIQUE Signes généraux					Baisse de l'état général
ADP périphériques					+
Hépatomégalie					+
Splénomégalie					-
Autres manifestations cliniques					épistaxis
Etude radiographique					normale
HEMATOLOGIE Hémogramme					
Myélogramme					Lympho- plasmocytose
Cytologie en Immuno- fluorescence					2 groupes cellulaires (IgG)(IgM)
Evolution Complications					Complications infectieuses multiples Mort en 3 ans
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström

AUTEUR : Date (Référ.Biblio.)	PRUZANSKI 1974 (86)			HOPPER 1975 (46)
N° Observations	76	77	78	79
Sexe - Age	♀ 62	♀ 70	♂ 79	non précisés
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgG ₄ K - IgM K	IgG λ - IgM λ	IgG K - IgM K	IgG K - IgM λ
Protéinurie de Bence-Jones	absence	absence	absence	non recherchées
CLINIQUE Signes généraux				
ADP périphériques	+		+(biopsie)	
Hépatomégalie	+	+	+	
Splénomégalie	+			
Autres manifestations cliniques		Plasmocytome hépatique		
Etude radiographique			normale	
HEMATOLOGIE HEMOGRAMME	Anémie Eosinophilie			
MYELOGRAMME	normal	quelques plasmocytes atypiques	normal	
Cytologie en Immuno- fluorescence				1 groupe cellulaire (IgG K + IgM λ)
Evolution	Amylose cutanée		Mort en 3 mois	
DIAGNOSTIC	Maladie de Waldenström	Plasmocytome hépatique	Lymphosarcome	Maladie de Waldenström

AUTEUR : FATEH-MOGHADAM Date (Réf.Biblio) 1968 (32)		FINE 1968 (36)		ALAMI 1969 (2)	Schneider 1970 (94)	Auquier 1971 (4)	
N° Observations	80	81	82	83	84	85	86
Sexe - Age	♂ 52	♂ 52	♂ 75	♀ 79	♂ 57	♂ 66	♂ 77
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgGK-IgGK	IgGK-IgGK	IgG λ -IgG λ	IgGK-IgGK	IgGK-IgG λ	IgGK-IgG λ	IgGK-IgG K
Protéinurie de Bence-Jones	PBJ K	absence	non recherchée	non recherché	PBJ K	non recher.	absence
CLINIQUE Signes généraux	Asthénie Anorexie Amaigriss. t	Fièvre			Baisse de l'état général		Asthénie Fièvre
ADP périphér.				—	+ (biopsie)	—	
Hépatomégalie				—	+	—	—
Splénomégalie				—	—	—	—
Autres manifestations cliniques	douleurs ceinture scapulaire	douleurs rachidiennes & thora- ciques.	Adénocarcinome pancréatique Métastases hépatiques, péritonéales, pulmonaires.	Obésité Ulcérations des M.I.	Nodules ss-cutanés (biopsie)		Epistaxis Ulcérations des M.I.
Etude radiographique	lacunes crâniennes	lésions ostéolytiques multiples					déminéralis. diffuse lésions ostéolytiques
HEMATOLOGIE			Anémie Leucocytose Polynucléose				Anémis Leucocytose
Hémogramme				normal		normal	
Myélogramme	Infiltration plasmocytaire	Infiltration plasmocytaire polymorphe	Plasmocytose 6,5 % d'aspect normal	normal	Lympho (12 %) plasmocytose (5 %)	normal	Infiltration plasmocytaire
Cytologie en Immuno- fluorescence							
Evolution	Mort en 3 ans	Mort en 4 ans	Ramollissement cérébral : Hémiplégie D Aphasie Ictère.Exitus				Complications infectieuses urinaires Mort en 3 mois
Complications		Hémorragie méningée					
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple	Cancer du pancréas métastatique	Gammopathie biclonale "apparemment isolée"	Lymphosarcome	Gammopathie biclonale "apparemment isolée"	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Réf.Biblio)	LIEVRE 1971 (62)	OTTO 1972 (76)		SPENGLER 1972 (102)	WANG 1972 (114)	VILLIAUMEY 1974 (110)
N° Observations	87	88	89	90	91	92
Sexe - Age	♂ 47	non précisés	non précisés	♀ 60	non précisés	♀ 77
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgGK-IgGK	IgGK-IgGK	IgGK-IgGK	IgG ₄ K-IgG ₁ λ	IgG ₁ λ-IgG ₁ λ	IgG ₁ K-IgG ₁ λ
Protéïnurie de Bence-Jones	absence	absence	absence	absence	absence	absence
CLINIQUE Signes généraux	—					Baisse de l'état général
ADP périphér						
Hépatomégalie						
Splénomégalie						
Autres manifestations cliniques	douleurs de fesse et cuisse droites			douleurs rachidiennes & thoraciques		Ecchymoses Algies diffuses (rachis & thorax)
Etude radiographique	lésions ostéolyt. aile iliaque D.			lésions ostéolyt. multiples Fract.côtes,rachis et sternum		déminéralisation diffuse.Tassem. D9.Fract.Sternum lacunes crân.ilia- que et fémur G
HEMATOLOGIE						
Hémogramme	normal			Anémie		Anémie Thrombopénie Myélocytose
Myélogramme	Plasmocytose maligne 10 %			Infiltration plasmocytaire		Plasmocytose dysmorphique 80 %
Cytologie en Immuno- fluorescence						1 seul groupe de plasmocytes (IgG ₁ K & IgG ₁ λ)
Evolution	Excision tumeur iliaque,reconstr. au ciment plast. disparition d'une IgGK monoclon			5 ans : IgG ₄ K bénigne s.myélome :appar. IgG ₁ λ & dispar. IgG ₄ K. complic.infect. & mort en 3 ans.		Décès en 7 semaines (insuffisance respiratoire aiguë)
DIAGNOSTIC	Myélome multipl	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Réf.Biblio.)	MICHAUX 1969 (67)	Fateh - Moghadam 1970 (33)	SEON 1973 (c-)	PRUZANSKI 1974 (86)
N° Observations	93	94	95	96
Sexe - Age	♀ 50	♂ 88	♂ 78	♀ 53
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgM - IgA	IgM K - IgA K	IgM K - IgA K	IgM λ - IgA λ
Protéinurie de Bence-Jones	non recherchée	PAJ K	absence	absence
CLINIQUE Signes généraux		Baisse de l'état général		Fièvre
ADP périphériques	+		+	+
Hépatomégalie		+		
Splénomégalie		+		
Autres manifestations cliniques	Sarcome de Kaposi	douleurs rachidiennes		Rash cutané Polyarthralgies sérologie rhumat. négative; cell.LE négative.
Etude radiographique		Ostéoporose Lacunes fémur, humérus. Paget : bassin		normales
HEMATOLOGIE Hémogramme	Anémie			Anémie Leucopénie Plasmocytose périphérique 24%
Myélogramme		Infiltration lymphoïde et plasmocytose dysmorphique	88 % Lymphocytes dont certains immatures	18 % Plasmocytes dysmorphiques
Cytologie en Immuno- fluorescence		2 groupes cellulaires (plasmocytes (à IgA) (lymphocytes (à IgM)	2 groupes cellulaires (IgA) (IgM)	
Evolution	Mort en qq.mois	Mort en 8 mois Bronchopneumonie		Mort en 2 ans
DIAGNOSTIC	Sarcome de Kaposi	Myélome multiple	Lymphosarcome	Leucémie à Plasmocytes

AUTEUR : Date (Réf.Biblio.)	ADELSON 1961 (1)	Becq - Giraudon 1976 (10)	Fateh - Moghadam 1968 (32)	FAHEY 1968 (30)	ALCALAY 1974 (3)
N° Observations	97	98	99	100	101
Sexe - Age	♂ 72	♀ 79	♂ 65	♀ 59	♂ 48
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgM - IgM	IgM λ - IgM κ Cryoglobuline	IgA κ - IgA λ résiduelles très ↓	IgG λ - IgD λ	IgG κ - IgD λ résiduelles norm.
Protéïnurie de Bence-Jones	non recherchée	PBJ κ	absence	PBJ λ	absence
CLINIQUE Signes généraux	Baisse de l'état général Fièvre	Baisse de l'état général	+	+	
ADP périphériques	—	+	—		
Hépatomégalie	—	+	+		
Splénomégalie	—	+	+		
Autres manifestations cliniques	douleurs musculaires	Syndrome de Sjögren (localisation amygdalienne)	douleurs rachidiennes & thoraciques	douleurs rachidiennes & thoraciques	Polyarthrite séro-négative Vascularite M.S.droit.
Etude radiographique		Tumeur sternale	déminéralisation diffuse lésions lytiques côtes, bassin	lésions ostéo- lytiques Fract.côtes, Tassem.vertébraux	normales
HEMATOLOGIE Hémogramme		Anémie Leuconéutropénie	Anémie Thrombopénie		
Myélogramme	40 % cellules lymphoïdes	Infiltration lymphocytaire massive 81 %	Plasmocytose diffuse atypique	Plasmocytose massive 95 %	Plasmocytose 3 % d'aspect normal
Cytologie en Immuno- fluorescence		2 groupes cellulaires dont l'un (IgM κ) n'excrétant pas			
Evolution Complications	Complications infectieuses pulmonaires & urogénitales	Mort en 1 an Cachexie	Décès après 7 ans d'évolution Insuffisance rénale terminale	Mort en 16 mois Insuffisance rénale	
DIAGNOSTIC	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström	Myélome multiple	Myélome multiple	Polyarthrite séro-négative Vascularite

AUTEUR : Date (Réf.Biblio)	ENGLE 1968 (29)	SNIGUROWICZ 1968 (101)	MALDONADO 1970 (64)	OTTO 1972 (76)	HZNCIROVA 1975 (46 bis)	DAMMACO 1969 (24)
N° Observations	102	103	104	105	106	107
Sexe - Age	♀ 52	♂ 40	♂ 65	non précisés	♂ 70	♂ 69
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SERIQUES	Ig G λ	Ig G λ PBJ K	Ig G λ	Ig G K PBJ λ	Ig G λ PBJ K	Ig A K
Protéinurie de Bence-Jones	PBJ λ - PBJ K	PBJ K	PBJ K	PBJ λ	PBJ K	PBJ K - PBJ λ
CLINIQUE Signes généraux						
ADP périphér.			† (biopsie)			
Hépatomégalie						+
Splénomégalie						+
Autres manifestations cliniques						Lithiase rénale Pyélonéphrite
Etude radiographique	lésions lytiques crâne, rachis	lésions lytiques rachis, bassin côtes	normales		déminéralisat. diffuse lésions lytiques multiples	déminéralisat. lésions ostéo- lytiques fémur droit
HEMATOLOGIE Hémogramme	Anémie				Anémie	Anémie Leucocytose Polynucléose
Myélogramme	Plasmocytose dysmorphique 31 %	Plasmocytose massive 95 %			Plasmocytose 24 %	Plasmocytose dysmorphique 20 %
Cytologie en immuno- fluorescence						
Evolution	Mort en 5 mois Complications infectieuses pulmonaires					Mort en quelques jours Coma urémique
DIAGNOSTIC	Myélome multiple	Myélome multiple	Lymphosarcome	Myélome multiple	Myélome multiple	Myélome multiple

AUTEUR : Date (Réf.Biblio.)	JOSEPHSON 1973 (52)	KELLER 1970 (54)
N° Observations	108	109
Sexe - Age	♂ 80	♀ 64
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	Ig AK - H _K	Ig MK - H _γ ₁
Protéinurie de Bence-Jones	absence	PBJ K
CLINIQUE Signes généraux		
ADP périphériques		—
Hépatomégalie		—
Splénomégalie	+	—
Autres manifestations cliniques	Tumeur parotide & oreille ext.gauches (Antécédents depuis l'âge 17 ans lésions (inflammat.hémiface G.)	
Etude radiographique	normales	normales
HEMATOLOGIE Hémogramme		Anémie leucémie à plasmocytes
Myélogramme		Infiltration plasmocytaire par petits zones
Cytologie en Immuno- fluorescence	<u>des lésions faciales :</u> riches en lymphocytes sécrétant des IgA	
Evolution Complications	Radiothérapie donne excellent résultat local	Complications infectieuses multiples entraînant décès
DIAGNOSTIC	Tumeur de Parotide & Pavillon Oreille G. (Infiltrat lympho- (plasmocytaire)	Leucémie à plasmocytes

AUTEUR : Date (Réf.Biblio.)	JENSEN 1967 (51)	KABOTH 1968 (53)	SANDERS 1969 (91)	OTTO 1972 (76)	
N° Observations	110	111	112	113	114
Sexe - Age	♂ 52	♂ 64	♀ 64	non précisées	non précisées
BIOLOGIE Constituants monoclonaux SÉRIQUES	IgAK IgGK IgMλ	IgGK IgGλ IgAλ IgMλ	IgGK IgAK IgMK	IgGK IgGK IgAK	IgGK IgGK IgAK
Protéïnurie de Bence-Jones	absence	absence	PBJ K	absence	absence
CLINIQUE Signes généraux	—				
ADP périphériques	—		+		
Hépatomégalie	—	+	—		
Splénomégalie	—	+	—		
Autres manifestations cliniques	Gastrectomie pour ulcère	Poïtarthralgies			
Etude radiographique	normale	normale	normale		
HEMATOLOGIE Hémogramme	normal	Anémie Lymphocytose			
Myélogramme	normal	Infiltration lympho- plasmocytaire	Lympho (15-20 %) plasmocytose (5-10 %)		
Cytologie en immuno- fluorescence			certaines cellules ganglion 2 groupes cellul. (IgA) et (IgG + IgM)		
Evolution Complications			Complications infectieuses fréquentes		
DIAGNOSTIC	Gammaopathie "oligoclonale" "apparemment isolée"	Maladie de Waldenström	Maladie de Waldenström	Myélome multiple	Myélome multiple

II. Pour les 101 autres observations de la littérature, étudiées essentiellement sous l'angle biologique, il ne nous a pas été possible de recueillir des renseignements cliniques ou paracliniques.

Ces cas se répartissent de la façon suivante :

28 associations	Ig G - Ig A : n° 115 à 142 (Tableau II, p.109)
22 associations	Ig G - Ig M : n° 143 à 164 (Tableau III, p.110)
24 associations	Ig G - Ig G : n° 165 à 188 (Tableau IV, p.111)
7 associations	Ig M - Ig A : n° 189 à 195 (Tableau V, p.112)
13 associations	Ig M - Ig M : n° 196 à 208 (Tableau VI, p.113)
2 associations	Ig A - Ig A : n° 209 et 210
1 association	Ig GK - PBJ λ : n° 211
1 association	Ig M - PBJ K + PBJ λ : n° 212
1 association	PBJ K - PBJ λ : n° 213
2 gammopathies "oligoclonales"	: n° 214 et 215

Tableau VII, p.114 on trouvera les cas numérotés 209 à 215 regroupés selon les auteurs, l'année de publication et la référence de la bibliographie correspondants, comme dans les Tableaux II à VI.

Tableau II. Ig G - Ig A

IMHOF (1966) (49) :	
115	Ig G K - Ig A κ
116	Ig G K - Ig A κ
PRENDERGAST (1966) (85) :	
117	Ig G K - Ig A K
118	Ig G K - Ig A K
119	Ig G K - Ig A K
120	Ig G K - Ig A K
DANON (1967) (25) :	
121	Ig G K - Ig A K
122	Ig G K - Ig A K
123	Ig G - Ig A
LAURELL (1967) (58) :	
124	Ig G K - Ig A K
125	Ig G K - Ig A K
126	Ig G K - Ig A K
127	Ig G λ - Ig A K
ODEBERG (1967) (73)	
128	Ig G K - Ig A K
ZAWADSKI (1967) (120) :	
129	Ig G - Ig A
BALLIEUX (1968) (8)	
130	Ig G λ - Ig A λ
131	Ig G λ - Ig A λ
SCHNEIDER (1970) (94) :	
132	Ig G K - Ig A K
133	Ig G K - Ig A K
134	Ig G K - Ig A λ
135	Ig G λ - Ig A K
FATEH - MOGHADAM (1971) (34) :	
136	Ig G K - Ig A K
137	Ig G K - Ig A K
138	Ig G λ - Ig A λ
139	Ig G λ - Ig A λ
STREIFF (1971) (105)	
140	Ig G κ - Ig A κ
SKVARIL (1973) (100)	
141	Ig G κ - Ig A κ
142	Ig G λ - Ig A λ

=====

Tableau III. Ig G - Ig M

AXELSON (1966) (6) :		
143	Ig G	- Ig M
144	Ig G	- Ig M
IMHOF (1966) (49) :		
145	Ig G K	- Ig M K
SELIGMANN (1967) (95) :		
146	Ig G	- Ig M
147	Ig G	- Ig M
148	Ig G	- Ig M
149	Ig G	- Ig M
150	Ig G	- Ig M
151	Ig G	- Ig M
ZAWADZKI (1967) (120) :		
152	Ig G	- Ig M
153	Ig G	- Ig M
WANG (1969) (112) :		
154	Ig G K	- Ig M K
SCHNEIDER (1970) (94) :		
155	Ig G λ	- Ig M K
STREIFF (1971) (105) :		
156	Ig G	- Ig M
157	Ig G	- Ig M
..		
HARBOE (1972) (43) :		
158	Ig G K	- Ig M K
159	Ig G λ	- Ig M K
SKVARIL (1973) (100) :		
160	Ig G ₄ K	- Ig M K
..		
OBERDORFER (1973) (72) :		
161	Ig G K	- Ig M K
162	Ig G K	- Ig M
163	Ig G λ	- Ig M
STEIN (1974) (103) :		
164	Ig G K	- Ig M K

=====

Tableau IV. Ig G - Ig G

HEREMANS (1961) (45) :

165	Ig G	- Ig G
166	Ig G	- Ig G

DRIVSHOLM (1964) (27) :

167	Ig G	- Ig G
168	Ig G	- Ig G

IMHOF (1966) (49) :

169	Ig G K	- Ig G λ
-----	--------	------------------

SHIMIZU (1967) (98)

170	Ig G K	- Ig G K
-----	--------	----------

OTTO (1972) (76) :

171	Ig G K	- Ig G λ
-----	--------	------------------

OBERDORFER (1973) (72) :

172	Ig G K	- Ig G λ
173	Ig G K	- Ig G λ
174	Ig G K	- Ig G λ
175	Ig G K	- Ig G λ
176	Ig G K	- Ig G λ
177	Ig G K	- Ig G λ

SKVARIL (1973) (100) :

178	Ig G ₁ K	- Ig G ₄ K
179	Ig G ₁ K	- Ig G ₂ K
180	Ig G ₁ λ	- Ig G ₂ λ
181	Ig G ₁ λ	- Ig G ₄ λ
182	Ig G ₁ K	- Ig G ₄ K'
183	Ig G ₁ K	- Ig G ₂ K
184	Ig G ₁ K	- Ig G ₄ K
185	Ig G ₁ K	- Ig G ₁ K
186	Ig G ₁ λ	- Ig G ₄ K
187	Ig G ₁ K	- Ig G ₁ λ
188	Ig G ₁ λ	- Ig G ₂ K

=====

Tableau V. Ig M - Ig A

IMHOF (1966) (49) :		
189	Ig M K - Ig A K	
SELIGMANN (1967) (95) :		
190	Ig M - Ig A	
BALLIEUX (1968) (8) :		
191	Ig M K - Ig A K	
SCHNEIDER (1970) (94) :		
192	Ig M K - Ig A K	
..		
HARBOE (1972) (43) :		
193	Ig M K - Ig A K	
..		
OBERDORFER (1973) (72) :		
194	Ig M - Ig A K	
195	Ig M - Ig A K	

=====

Tableau VI. $Ig M^* - Ig M$

SELIGMANN (1967) (95) :	
196	$Ig M K - Ig M \lambda$
WOLLHEIM (1967) (117) :	
197	$Ig M K - Ig M \lambda$
198	$Ig M K - Ig M \lambda$
BALLIEUX (1968) (8) :	
199	$Ig M K - Ig M \lambda$
FATEH - MOGHADAM (1971) (34) :	
200	$Ig M K - Ig M K$
..	
HARBOE (1972) (43) :	
201	$Ig M K - Ig M K$
202	$Ig M K - Ig M K$
203	$Ig M K - Ig M K$
204	$Ig M K - Ig M K$
205	$Ig M K - Ig M K$
206	$Ig M K - Ig M K$
207	$Ig M K - Ig M K$
208	$Ig M K - Ig M \lambda$

=====

Tableau VII. Associations diverses
(Cas 209 à 215)

OBERDÖRFER (1973) (72) :

209	Ig A K - Ig A K
210	Ig A K - Ig A λ

IMHOF (1966) (49) :

211	Ig G K - PBJ λ
-----	------------------------

OBERDÖRFER (1973) (72) :

212	Ig M - PBJ K - PBJ λ
-----	------------------------------

DRIVSHOLM (1966) (27) :

213	PBJ K - PBJ λ
-----	-----------------------

"Oligoclonales"

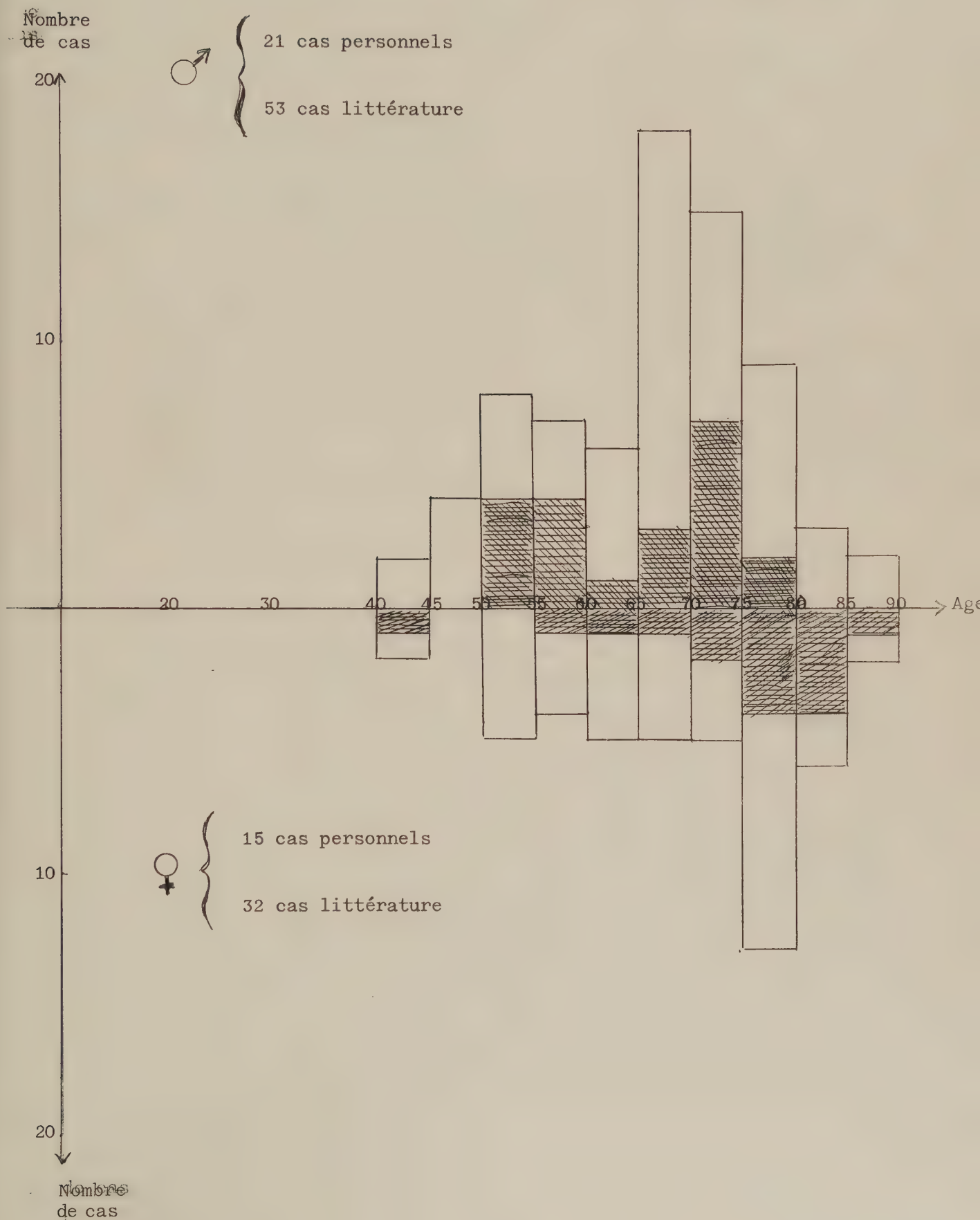
HARBOE (1972) (43) :

214	Ig M K - Ig M K - Ig M K
215	Ig M K - Ig M K - Ig M K - Ig M K

=====

Figure 1. Répartition selon le Sexe et l'Age
dans 121 cas (sexe et âge non précisés dans 94 cas)

 36 cas personnels
 85 cas
 de la littérature



Chapitre IV

Etiologie

A. F r é q u e n c e

La présence de deux ou plus de deux constituants "monoclonaux" chez un même sujet est rare, mais non exceptionnelle.

La fréquence des gammopathies "bi et oligoclonales" par rapport aux gammopathies monoclonales varie selon les séries mais demeure faible, entre 1 et 2 % : STREIFF (105) : 3 / 394 ; LAURELL (58) : 4 / 500 ; BACHMANN (7) : 7 / 385 ; SCHNEIDER (94) : 7 / 600 ; FATEH-MOGHADAM (34) : 13 / 962 ; ZAWADZKI (120) : 1,5 % ; IMHOF et BALLIEUX (49) : 6 / 390 ; OBERDORFER (72) : 14 / 837 ; SKVARIL (100) : 16 / 870 ; HUREZ (47) : 2 %. CREYSEL (sur 1.500 cas de gammopathies, dénombre 35 "bi et oligoclonales" soit 2,1 % (Cf. page 10).

B. S e x e

Dans notre groupe de 36 malades, la proportion est de 1,4 hommes pour 1 femme (21 hommes : 58 % - 15 femmes : 42 %).

Nous retrouvons une répartition voisine dans les cas de la littérature (53 hommes : 62 % - 32 femmes : 38 %) (Figure 1).

Pour l'ensemble des cas de notre série et de la littérature, nous notons 74 hommes (61 %) et 47 femmes (39 %).

La prédominance masculine semble légèrement plus marquée que dans les gammopathies monoclonales (449 hommes pour 867 gammopathies monoclonales dans la série de R. CREYSEL, soit 51,8 %).

La prédominance masculine - si nous regroupons notre série personnelle et les cas de la littérature - s'observe surtout dans les gammopathies Ig G - Ig A (22 hommes : 69 % - 10 femmes : 31 %) et Ig G - Ig M (20 hommes : 60 % - 13 femmes : 40 %) ; alors que la répartition selon le sexe s'équilibre (12 hommes et 12 femmes) dans les cas avec Ig G - Ig G , (Figures 2, 3, 4, p.116).

nombre
de cas

Figure n°2 :
de 32 associations Ig G - Ig A

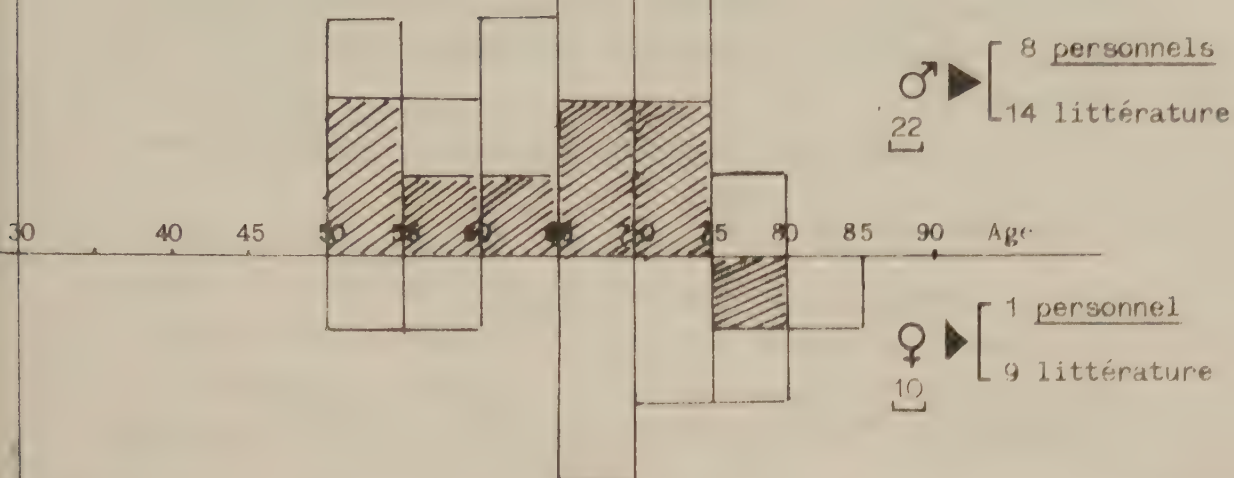
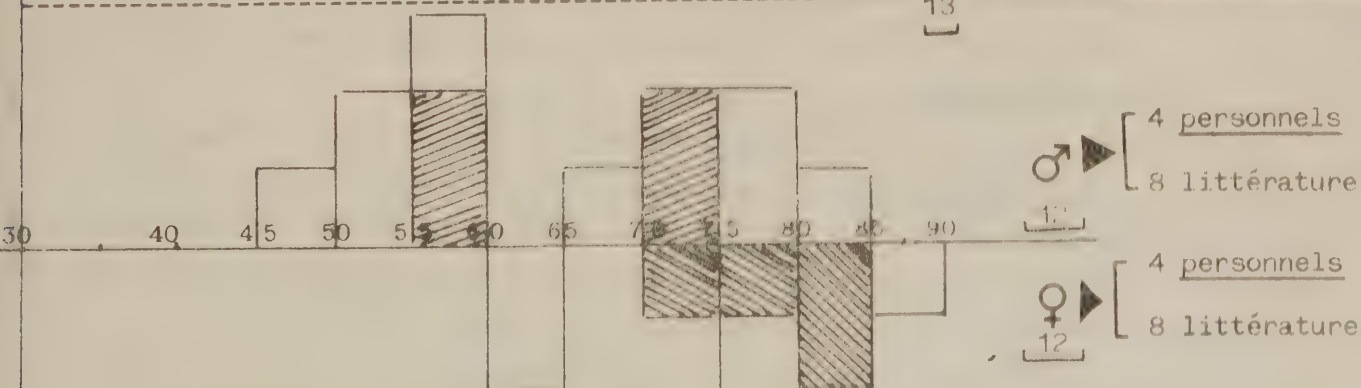
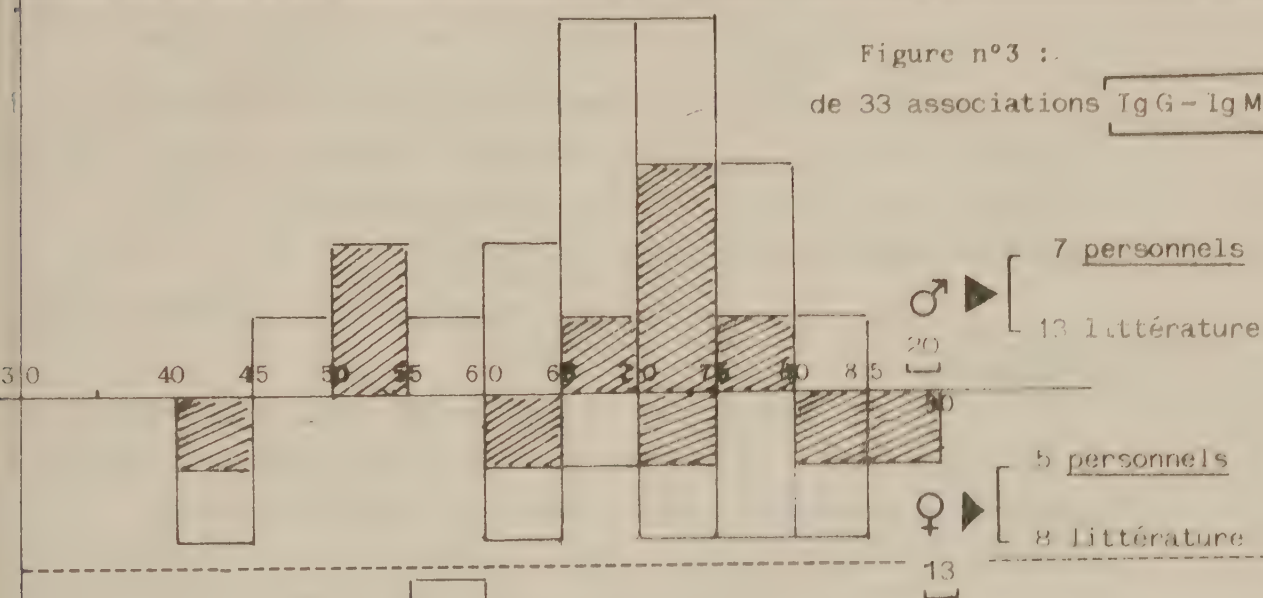


Figure n°3 :
de 33 associations Ig G - Ig M



serie personnelle
littérature

Figure n°4 :
de 24 associations Ig G - Ig G

C. Age

Celui des malades de notre série personnelle s'échelonne de 43 à 88 ans, avec une plus grande dispersion chez les femmes (43 à 88 ans pour les femmes ; 53 à 79 ans pour les hommes).

L'âge moyen est de 68 ans (65 ans pour les hommes et 72,5 ans pour les femmes).

Ces chiffres sont voisins de ceux des observations de la littérature : âge moyen 67 ans (65,5 ans pour les hommes, 68 ans pour les femmes) ; et pour l'ensemble des cas de notre série personnelle et des cas de la littérature, l'âge moyen est de 67 ans (65,3 ans pour les hommes - 69,4 ans pour les femmes).

Les gammopathies "bi et oligoclonales" s'observent donc à un âge légèrement plus avancé chez la femme que chez l'homme.

La majorité des cas masculins est retrouvée entre 50 et 75 ans (73 %), avec un pic de fréquence maximum entre 65 et 75 ans (45 %) ; tandis que 55 % des cas féminins sont notés au delà de 70 ans (Figure 1, en regard p.115).

L'âge moyen est ici plus élevé que dans les gammopathies monoclonales.

Si la distribution en fonction de l'âge des gammopathies "bi et oligoclonales" ne diffère pas significativement de celle des gammopathies monoclonales chez l'homme, il existe par contre une différence significative chez la femme avec, pour les gammopathies "bi et oligoclonales", plus grande fréquence des cas observés après 75 ans.

Cette répartition générale selon l'âge se retrouve chez l'homme dans les associations Ig G - Ig A et Ig G - Ig M, tandis que les cas féminins survenant après 75 ans, sont surtout observés dans les gammopathies Ig G - Ig G (Figures 2,3,4, p.116).

D. Affections causales

CLASSIFICATION - FREQUENCE

Les 114 observations (36 personnelles et 78 de la littérature) que nous avons étudiées sur le plan clinique, ont été réparties en quatre grands groupes, selon la classification actuellement admise des immunoglobulinopathies :

* Dans le cadre des gammopathies par maladie immunoproliférative maligne :

Groupe I : myélomes, plasmocytomes, leucémies à plasmocytes.

(divisé en deux sous-groupes selon que le diagnostic est certain ou seulement probable)

Groupe II : syndromes lymphoprolifératifs (lymphoses (ou leucémies lymphoïdes chroniques), maladie de Waldenström, lympho et réticulo-sarcomes)

* Dans le cadre des gammopathies ne relevant pas d'une maladie immunoproliférative maligne :

Groupe III : gammopathies "bi ou oligoclonales" "associées" à des maladies perturbant l'immunité (surtout cancers épithéliaux, maladies inflammatoires, maladies auto-immunes, infections chroniques, maladies chroniques du foie, ...)

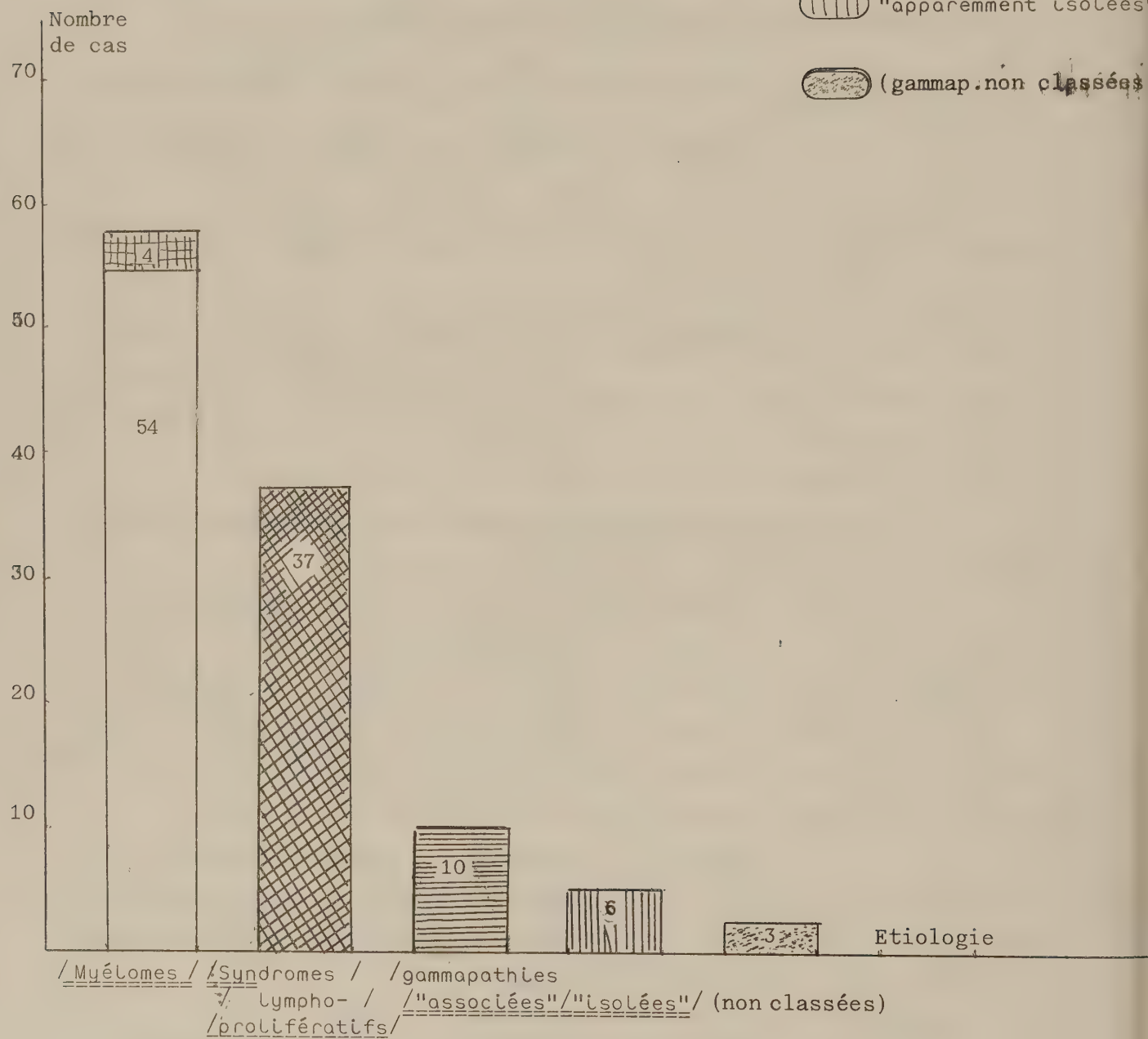
Groupe IV : gammopathies "apparemment isolées", en dehors de tout contexte pathologique décelable, découvertes d'exams systématiques.

Enfin, trois observations n'ont pu être classées en raison de renseignements cliniques ou paracliniques insuffisants (1 cas de la littérature et 2 cas de notre série personnelle).

Figure n° 5 :

Affections causales
 *(114 observations)
 (personnelles 36)
 (littérature 78)

-  plasmocytoses
 malignes: certaines probables
 syndromes lympho-
 prolifératifs
 gammopathies
 "associées"
 gammopathies
 "apparemment isolées"
 (gammap. non classées)



Nos 36 observations personnelles
se répartissent ainsi :

- 10 myélomes certains (28 %)
- 3 myélomes et plasmocytomes probables (8 %)
- 14 syndromes lymphoprolifératifs (39 %)
- 4 gammopathies "associées" (11 %)
- 3 gammopathies "apparemment isolées" (8 %)
- 2 observations non classées (6 %)

Pour les 78 observations de la littérature
nous avons retrouvé

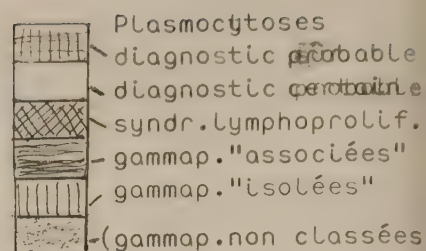
- 44 myélomes, plasmocytomes, leucémies à plasmocytes, certains (56 %)
- 1 myélome probable (1,2 %)
- 23 syndromes lymphoprolifératifs (30 %)
- 6 gammopathies "associées" (7,2 %)
- 3 gammopathies "apparemment isolées" (3,6 %)
- 1 gammopathie non classée (1,2 %)

Soit, pour le total des 114 observations
(Figure 5 et Tableaux VIII, IX, X et XI p.127) :

- 54 myélomes, plasmocytomes, leucémies à plasmocytes certains (47,3 %)
- 4 myélomes et plasmocytomes probables (3,5 %)
- 37 syndromes lymphoprolifératifs (32,4 %)
- 10 gammopathies "associées" (9 %)
- 6 gammopathies "apparemment isolées" (5,2 %)
- 3 gammopathies non classées (2,6 %)

Nous ne vérifions donc pas, dans notre série personnelle, la prédominance des plasmocytoses malignes notée pour les observations de la littérature.

Ceci est dû , en partie seulement, au fait que les gammopathies Ig G - Ig M qui, - nous le verrons plus loin -, s'observent dans les syndromes lymphoprolifératifs essentiellement, représentent le plus grand nombre des cas de notre série personnelle : 1 / 3 .



Nombre
de cas

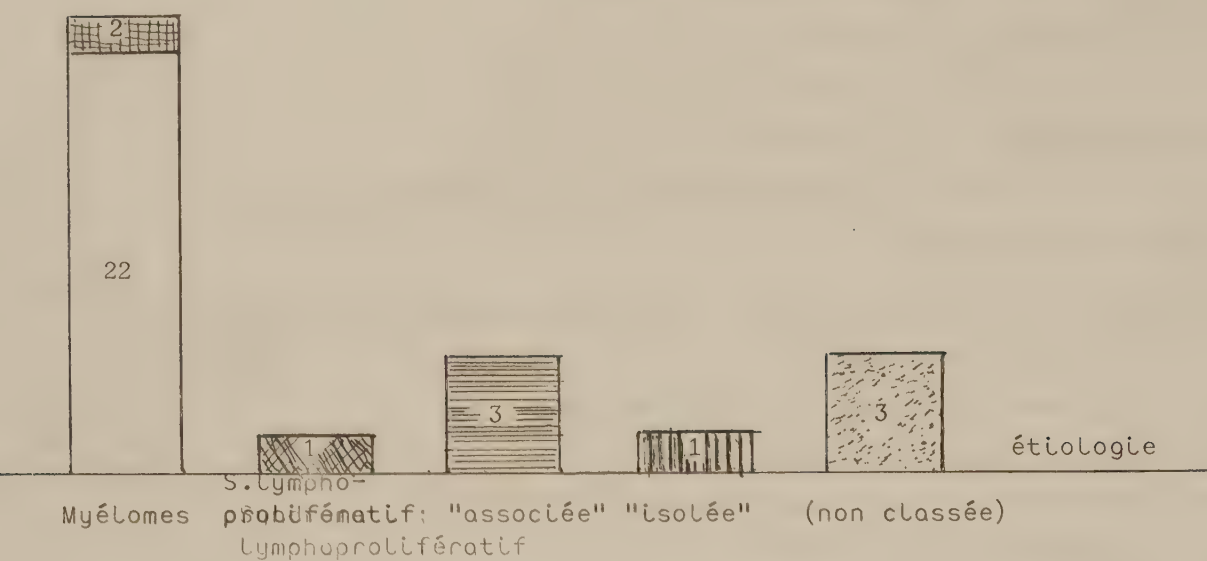


Figure n° 7 : 32 associations Ig G - Ig M

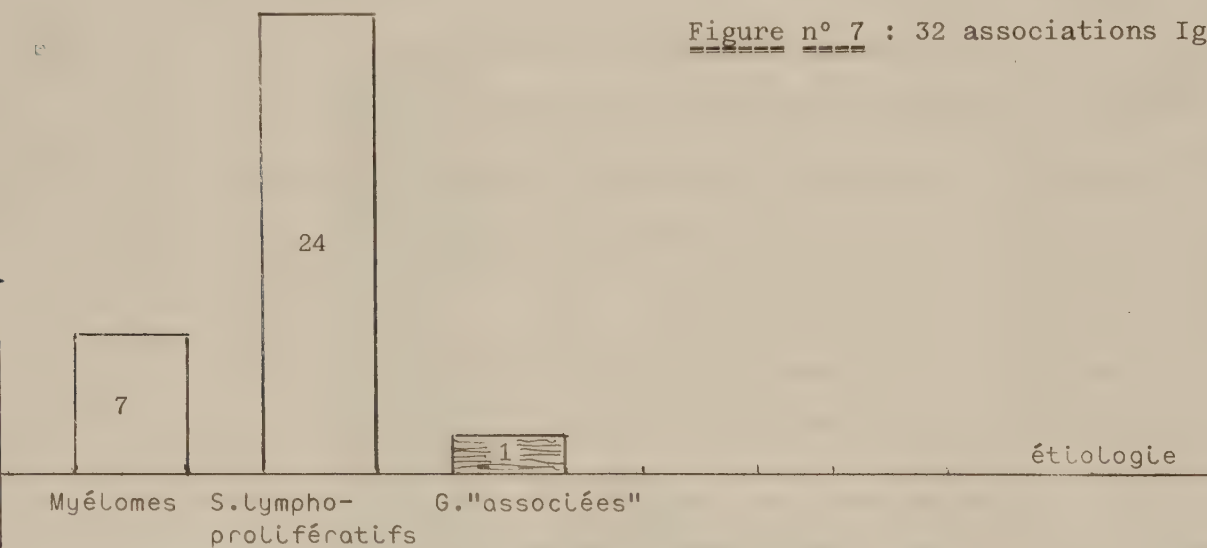
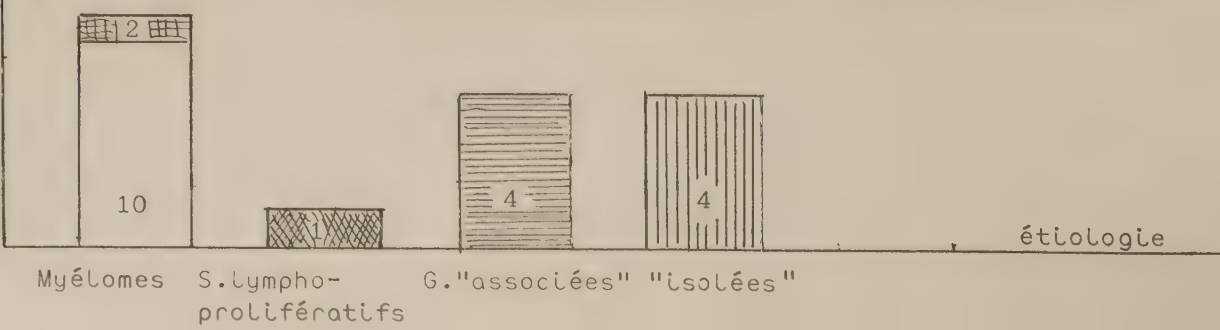


Figure n° 8 : 21 associations Ig G - Ig G



ETUDE DES AFFECTIONS CAUSALES

EN FONCTION DU TYPE D'ASSOCIATION DES CONSTITUANTS "MONOCLONAUX"

(Figures 6, 7, 8 ci-contre et Tableaux VIII, IX, X et XI p. 127)

Sur les 32 cas de gammopathies Ig G - Ig A que nous avons étudiés (soit 75 %) : 24 relèvent d'une plasmocytose maligne certaine ou probable ; 19 sur les 23 cas de la littérature (soit 82 %) , 5 seulement sur les 9 cas de notre série (soit 55 %).

Nous notons 12 myélomes certains ou probables (57 %) sur les 21 cas de gammopathies Ig G - Ig G (57 % sur 21 sur les 13 de la littérature (70 %), 3 sur les 8 de notre série (37,5 %).

Nous retrouvons donc, pour les gammopathies Ig G - Ig A et Ig G - Ig G , la plus grande fréquence, - dans les observations de la littérature -, des cas de myélome.

Les gammopathies Ig G - Ig G offrent, par ailleurs, le plus grand nombre de formes "associées" (4 cas) et "apparemment isolées" (4 cas), au total 8 cas sur 21, soit 38 %.

§

Les gammopathies Ig G - Ig M sont surtout observées dans les syndromes lymphoprolifératifs (24 sur les 32 cas de notre étude, soit 75 %). Les pourcentages de notre série personnelle (10 sur 12, soit 83 %) et des cas de la littérature (14 sur 20 soit 70 %) sont ici assez voisins.

§

Le nombre restreint des autres cas de gammopathies "bi et oligoclonales" ne nous permet pas une étude comparée de nos observations par rapport à celles de la littérature.

Nous noterons seulement que les 4 associations Ig M - Ig M (2 personnelles, deux dans la littérature) s'observent dans des syndromes lymphoprolifératifs.

Pour les autres associations : Ig M - Ig A ,
 Ig A - Ig A , Ig G - Ig D , Ig G - P BJ , Ig A - P BJ ,
 P BJ K - P BJ λ , Ig A - H μ , Ig M - H γ , les plasmocytoses
 malignes sont largement prédominantes (13 cas sur 18, soit 72 %).

Les formes "ologoclonales" dont l'un des constituants
 est une Ig M apparaissent trois fois sur quatre au cours d'un syn-
 drome lymphoprolifératif.

§

Au total, il apparaît que :

- * les immunoglobulinopathies "bi et oligoclonales"
 dont l'un des constituants anormaux est une Ig A , s'observent
 surtout dans les plasmocytoses malignes (31 cas sur 46 = 67,3 %) ;

- * les gammopathies dont l'un des constituants anormaux
 est une Ig M , relèvent essentiellement de syndromes lymphoprolifé-
 ratifs (32 cas sur 44 = 72,7 %) ;

- * les gammopathies Ig G - Ig G , surtout notées dans
 les myélomes (57 %), sont également assez souvent "associées" à
 des affections mettant en jeu les processus de défense de l'orga-
 nisme, ou "apparemment isolées" (38 %).

REPARTITION SELON LE SEXE ET L'ÂGE EN FONCTION DES AFFECTIONS CAUSALES
 (Figure 9, p.124)

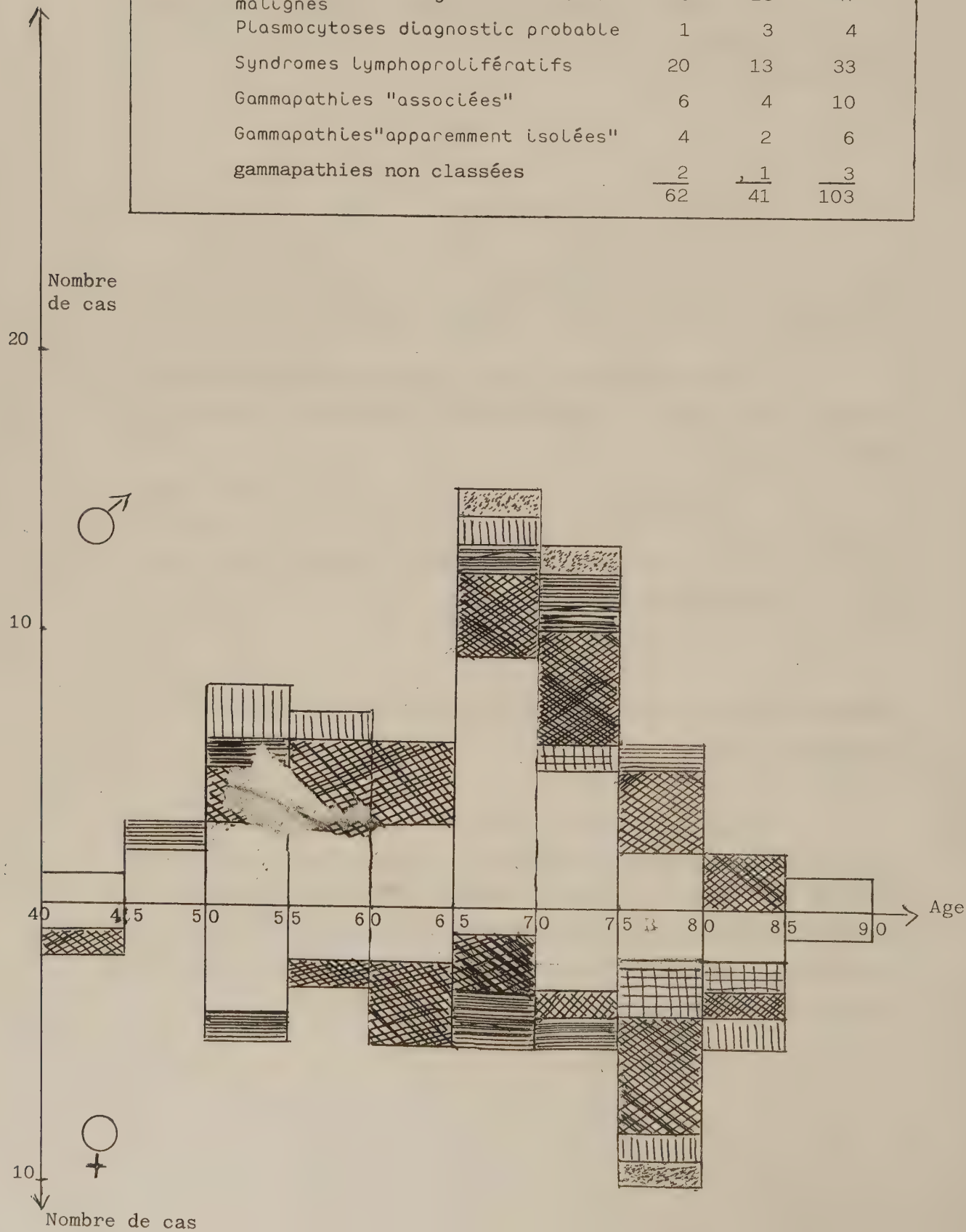
Nous connaissons le sexe et l'âge de 51 malades
 présentant une plasmocytose maligne ou probable (13 de notre série
 et 38 de la littérature), de 33 malades présentant un syndrome
 lymphoprolifératif (14 cas personnels et 19 de la littérature),
 de 16 malades présentant une gammopathie "associée" ou "apparemment
 isolée" (7 cas personnels, 9 cas de la littérature).

124.

Figure n° 9 Répartition selon Le Sexe et L'Age
en fonction des affections causales,

dans 103 cas (36 personnels et 67 de la littérature).
(le Sexe et l'âge ne sont pas précisés pour 11 cas d'étiologie connue).

				Total
Plasmocytoses malignes	diagnostic certain	29	18	47
Plasmocytoses	diagnostic probable	1	3	4
Syndromes	lymphoprolifératifs	20	13	33
Gammopathies	"associées"	6	4	10
Gammopathies	"apparemment isolées"	4	2	6
gammopathies	non classées	2	1	3
		62	41	103



1. Répartition selon le S e x e

* Sur les 51 cas de plasmocytose maligne certaine ou probable 30 surviennent chez l'homme (soit 59 %), 21 chez la femme (41 %).

Nous vérifions ainsi la classique prédominance masculine de la maladie de Kahler qu'un travail de LEBON, cité dans la Thèse de ROILLET (88), a bien mis en évidence en 1955 (55,4 % de cas masculins pour 9.027 myélomes recueillis dans la littérature).

* Leucémie lymphoïde chronique et maladie de Waldenström sont plus fréquentes chez l'homme.

Nous avons observé 20 cas de syndromes lymphoprolifératifs masculins (soit 60 %) et 13 cas féminins (soit 40 %), chiffres s'accordant tout à fait avec ceux de PEAUD (78) dans sa Thèse sur les hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant monoclonal (63 % d'hommes et 37 % de femmes).

* Les gammopathies "associées" et "apparemment isolées" sont également plus fréquentes chez l'homme (21)

et nous retrouvons dans notre étude 10 cas masculins (62 %) et 6 cas féminins (38 %).

2. Répartition selon l' A g e

* L'âge de nos 51 cas de plasmocytose maligne certaine ou probable s'échelonne de 40 à 88 ans. L'âge moyen est de 65,3 ans (64 ans pour les hommes, 67,3 ans pour les femmes).

Ces chiffres sont voisins de ceux notés par QUENEAU, LEJEUNE et Coll. (86 bis) dans la maladie de Kahler.

* Les âges extrêmes de nos 33 cas de syndromes lymphoprolifératifs sont 43 et 83 ans, avec un âge moyen de 67,8 ans identique chez les hommes et chez les femmes, soit un peu plus avancé que celui des hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant monoclonal (61,2 ans) (78).

* Les gammopathies "bi et oligoclonales"
"associées" et "apparemment isolées" surviennent à un âge
moyen de 64,8 ans , plus avancé chez la femme (69,8 ans)
que chez l'homme (61,9 ans).

§

Au total, la répartition selon le sexe et l'âge
dans la plasmocytose maligne et les syndromes lymphoprolifératifs
"bi et oligoclonaux" apparaît voisine de celle notée dans
les affections homologues avec constituant monoclonal unique.

Tableau VIII. Associations du Groupe I.
(Plasmocytoses malignes : myélomes multiples, plasmocytomes,)
(Leucémies à plasmocytes)

<u>Associations</u>	<u>D i a g n o s t i c s c e r t a i n s</u>	<u>Cas</u>	<u>Total</u>	<u>probables</u>	<u>Cas</u>	<u>Total</u>
Ig G - Ig A	<u>Observations personnelles :</u> n° 1, 2, 3, 4.	4		n° 5	1	
	<u>Observations littérature :</u> n° 37, 40, 41, 42, 43, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59.	18	22	n° 47	1	2
Ig G - Ig M	<u>Observations personnelles :</u> n° 20, 21.	2				
	<u>Observations littérature :</u> n° 61, 69, 70, 71, 77.	5	7			
Ig G - Ig G	<u>Observations personnelles :</u> n° 22	1		n° 23, 24	2	
	<u>Observations littérature :</u> n° 80, 81, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92.	9	10			2
Ig M - Ig A	<u>Observations littérature :</u> n° 94, 96.	2	2			
Ig M - Ig M						
Ig A - Ig A	<u>Observation littérature :</u> n° 99	1	1			
Ig G - Ig D	<u>Observation littérature :</u> n° 100	1	1			
Ig G - P BJ	<u>Observation personnelle :</u> n° 32	1				
	<u>Observations littérature :</u> n° 102, 103, 105, 106.	4	5			
Ig A - P BJ	<u>Observation personnelle :</u> n° 33	1				
	<u>Observation littérature :</u> n° 107	1	2			
P BJ K- P BJ λ	<u>Observation personnelle :</u> n° 34	1	1			
Ig M - H γ	<u>Observation littérature :</u> n° 109	1	1			
Ig G - Ig G - Ig A	<u>Observations littérature :</u> n° 113, 114.	2	2			
		<u>Observations personnelles :</u>	10	54	<u>Obs.pers.</u> 3	4
		<u>Observations de la littérature :</u>	44		<u>Obs.litt.</u> 1	

Tableau IX. Associations du Groupe II.(Syndromes lymphoprolifératifs : Lymphoses, maladie de
(Waldenström, Lympho et réticulosarcomes)

<u>Associations</u>	<u>Syndromes lymphoprolifératifs</u>	<u>Cas</u>	<u>Total</u>
Ig G - Ig A	Observations littérature : n° 44.	1	1
Ig G - Ig M	<u>Observations personnelles</u> : n° 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19. 10 Observations littérature : n° 60, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79.	14	24
Ig G - Ig G	Observations littérature : n° 84.	1	1
Ig M - Ig A	Observations littérature : n° 95.	1	1
Ig M - Ig M	<u>Observations personnelles</u> : n° 30, 31. Observations littérature : n° 97, 98.	2 2	4
Ig A - Ig A			
Ig G - PBJ	Observations littérature : n° 104.	1	1
PBJ K- PBJ			
Ig A - H μ	Observations littérature : n° 108.	1	1
Ig G - Ig A - Ig M	observation littérature n° 112	1	
Ig G - Ig G - Ig G	observation personnelle n° 36	1	
Ig M - Ig M - Ig A	observation personnelle n° 35	1	
Ig G - Ig G - Ig A - Ig M	observation littérature n° 111	1	4
<u>Observations personnelles :</u>		14	37
<u>Observations de la littérature :</u>		23	

Tableau X. Associations du Groupe III.
(Gammopathies "associées" à des atteintes de l'immunité)

<u>Associations</u>	<u>Gammopathies "associées"</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Total</u>
Ig G - Ig A	<u>Observations personnelles :</u> n° 6.	1	
	Observations littérature : n° 38, 39.	2	3
Ig G - Ig M	Observation littérature : n° 67.	1	1
Ig G - Ig G	<u>Observations personnelles :</u> n° 25, 26, 27.	3	
	Observations littérature : n° 82.	1	4
Ig M - Ig A	Observations littérature : n° 93.	1	1
Ig M - Ig M			
Ig A - Ig A			
Ig G - Ig D	Observations littérature : n° 101.	1	1
Ig G - PBJ PBJK - PBJ λ			
Ig - chaîne lourde			
Oligoclonales			
<u>Observations personnelles :</u>		4	10
Observations de la littérature :		6	

Tableau XI. Associations du Groupe IV.
(gammopathies "apparemment isolées")

<u>Associations</u>	<u>Gammopathies apparemment isolées</u>	<u>Cas</u>	<u>Total</u>
Ig G - Ig A	<u>Observation personnelle</u> n° 7	1	1
Ig G - Ig M			
Ig G - Ig G	<u>Observations personnelles</u> : n° 28, 29.	2	4
	Observations littérature : n° 83, 85.	2	
Ig G - Ig A - Ig M	Observation littérature n° 110	1	1
<u>Observations personnelles</u>		3	6
Observations de la littérature		3	

	<u>Malades non classés</u> (renseignements insuffisants)	<u>Cas</u>	<u>Total</u>
Ig G - Ig A	<u>Observations personnelles</u> : n° 8, 9.	2	<u>3</u>
	Observations littérature : n° 45.	1	

Chapitre V.

Etude clinique

La présence de deux ou plus de deux constituants "monoclonaux" confère-t-elle une allure clinique particulière aux affections bien connues que sont les plasmocytoses malignes et les syndromes lymphoprolifératifs ?

Malheureusement, ce chapitre est difficile à étudier car, d'une part le nombre de nos cas personnels est insuffisant, dans chaque groupe étiologique, pour permettre une étude statistique valable et, d'autre part, les renseignements cliniques fournis par les observations de la littérature sont très souvent imprécis.

Les chiffres que nous présentons pèchent donc certainement par défaut dans la mesure où les observations de la littérature, même avec éléments cliniques, étant surtout traitées sur le plan biologique, la symptomatologie clinique n'est pas toujours précisée dans le détail. En particulier, un doute persiste chaque fois qu'un signe n'est pas explicitement certifié absent et, dans ce cas, deux possibilités peuvent être envisagées : soit que le symptôme ne se soit pas manifesté, soit qu'il n'ait pas été signalé.

Les plasmocytoses malignes

Nous disposons de renseignements cliniques précis pour 28 observations de myélome multiple, plasmocytome solitaire osseux certains ou probables avec gammopathie "biclonale" :
 13 observations personnelles (Cf. pages 81 à 90 : tableaux),
 15 observations de la littérature (n° 50, 51, 54, 56, 70, 80, 81, 86, 87, 90, 92, 94, 99, 100, 107) (Cf. pages 93 à 107 : tableaux).

Des douleurs osseuses pelvi-rachidiennes et / ou thoraciques ont été notées 19 fois, soit dans 68 % des cas.

Si l'on excepte les tassements vertébraux, des fractures spontanées ou survenant pour des traumatismes minimes, ont été observées chez 5 malades, (18 %).

Les tuméfactions osseuses, costales et sternales, sont présentes dans 2 observations (7 %) (n° 23, 51).

Des déformations osseuses rachidiennes avec cyphose dorsale ont été signalées à 2 reprises (7 %) (n° 22, 32).

Des algies radiculaires, intercostales et crurales, sont apparues chez 3 malades (10 %) (n° 22, 23, 32). Parmi les autres manifestations neurologiques, nous n'avons pas ~~retrou~~ retrouvé de tableau de compression médullaire. Un de nos malades (n° 22) a présenté une polynévrite sensitivo-motrice des quatre membres, d'aggravation progressive, rattachée à la dysglobulémie.

Les signes d'atteinte de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre) sont signalés 16 fois, soit 57 % des cas.

Des manifestations hématologiques cliniques ont été observées chez 9 malades, soit dans 32 % des cas :

- * épistaxis, purpura, ecchymoses spontanées, 3 fois : n° 56, 86, 92 ;
- * hépatomégalie, 6 fois : n° 50, 56, 70, 94, 99, 107 ;
- * splénomégalie, 5 fois : n° 34, 70, 94, 99, 107 ;
- * adénopathies périphériques, 2 fois : n° 50, 70.

Des complications infectieuses sont apparues dans 8 cas (28 %) :

- * bactériennes, essentiellement pulmonaires et urinaires 7 fois : n° 22, 51, 52, 86, 90, 94, 102 ;
- * virales, représentées par un zona intercostal 1 fois (n° 22) ;
- * mycosiques : Candidose digestive 1 fois : n° 34.

Une insuffisance rénale terminale a été signalée dans 3 observations de la littérature (10,6 %) (n° 99, 100, 107).

Parmi les manifestations beaucoup plus rares, signalons un cas (n° 50) avec nodules sous-cutanés infiltrés de plasmocytes.

§

En raison de la sous-estimation précitée de certains symptômes dans les cas de la littérature, la comparaison entre la fréquence des différentes manifestations cliniques au cours des myélomes "biclonaux ou oligoclonaux" et celle des signes homologues observés dans les myélomes à constituant monoclonal unique, est difficile à établir.

Néanmoins, compte tenu de ces réserves, nous noterons dans notre série, par rapport à l'étude de QUENEAU, LEJEUNE et Coll. (86 bis) concernant les myélomes avec séméiologie humorale monoclonale :

- * la fréquence moindre des douleurs osseuses (68 % contre 98 %), des fractures spontanées (18 % contre 34 %), des tuméfactions osseuses (7 % contre 16 %), des algies radiculaires (10,6 % contre 53,5 %), des signes ~~déjà atteints de~~ de l'état général (57 % contre 88,5 %), des manifestations d'insuffisance rénale (10,6 % contre 42 %) ;
- * la fréquence comparable des complications infectieuses (28 % - 25 %) ;
- * La fréquence plus élevée des manifestations hématologiques cliniques, notamment l'hépatomégalie, la splénomégalie, ou l'adénomégalie (25 % contre 11 %).

Enfin, signalons la relative fréquence, parmi nos 13 observations personnelles, des myélomes cliniquement latents : 4 cas, soit 30 % , découverte d'examen systématique au cours d'une angiocholite lithiasique (n° 2), d'une tuberculose pulmonaire excavée (n° 3), au cours d'une cirrhose (n° 4), d'une phlébite (n° 20) avec, dans ce dernier cas, myélome associé à un cancer amygdalien métastatique responsable du décès.

En conclusion, et en rappelant les réserves faites plus haut, les myélomes "bi et oligoclonaux" sembleraient plutôt pauci-symptomatiques par rapport aux maladies de Kahler avec constituant monoclonal unique.

Deux cas de plasmocytomes solitaires extra-osseux ont été rapportés dans la littérature :

* plasmocytome de la langue (n° 69),

* plasmocytome hépatique (n° 77),

ainsi que deux cas de leucémies à plasmocytes (n° 96, 109), sans signes osseux, cliniques ou radiologiques.

Les syndromes lymphoprolifératifs

Nous disposons de renseignements cliniques précis dans 28 cas de maladie de Waldenström et / ou leucémies lymphoïdes chroniques (lymphoses) avec gammopathie ~~libi~~ ou oligoclonale" :

14 observations personnelles,

14 observations de la littérature (60, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 75, 76, 97, 98, 108, 111, 112) (Cf. Tableaux pages 93 à 107 et Index au verso de la page de garde).

La baisse de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre) nous est parue une manifestation fréquente, puisque retrouvée 18 fois, soit dans 64% des cas.

Les adénopathies périphériques ont été notées dans 12 observations (43%).

Une splénomégalie est présente dans 13 cas (46%). Dans 1 cas, la splénomégalie n'avait pas été perçue lors de l'examen clinique et a été mise en évidence par la scintigraphie splénique (n° 17).

Une hépatomégalie est notée dans 11 cas (39%).

L'association clinique des adénopathies, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie permet de distinguer plusieurs formes :

* les formes complètes associant adénopathies, splénomégalie, h h hépatomégalie, ont été retrouvées dans 3 cas (10%) : n° 19, 76, 98.

* les formes dissociées se scindent en plusieurs sous-groupes :

* formes comportant une splénomégalie associée à des adénopathies périphériques : 2 cas (7%) (n° 36, 65) ;

* formes comportant une hépato-splénomégalie isolée : 5 cas (18%) (n° 10, 35, 63, 66, 111) ;

* formes comportant des adénopathies périphériques et une hépatomégalie : 3 cas (10%) (12, 62, 75).

* les formes non-symptomatiques réalisent soit une splénomégalie isolée dans 3 cas (10%) (n° 16, 17, 108), soit des adénopathies périphériques isolées dans 4 cas (14%) (n° 11, 14, 18, 112);

* les formes médullaires pures (en apparence) ont été observées 7 fois (25%) (n° 15, 30, 31, 60, 64, 68, 97).

Parmi les autres manifestations cliniques susceptibles de survenir au cours des hémopathies lymphocytaires chroniques :

* des signes cutanés ont été notés dans 3 cas : plaques érythéma-teuses infiltrées de lympho-plasmocytes (n° 11) correspondant à l'aspect "tumoro-nodulaire" bien décrit par FAYOLLE et COEUR au cours de la leucémie lymphoïde chronique et cité dans la Thèse de PEAUD (78); purpura et aspect de livedo au niveau des membres inférieurs, rattachés à une cryoglobulinémie (n° 35); tumeur du pavillon de l'oreille gauche infiltrée de lympho-plasmocytes (n°108);

* une atteinte pulmonaire spécifique, difficile à affirmer en l'absence de preuve anatomique, a été suspectée dans 3 cas devant des images réticulo-nodulaires parahilaires (n° 10, 11) et des lésions endobronchiques bourgeonnantes à la bronchoscopie (n° 36);

* des troubles digestifs (diarrhée rebelle, douleurs coliques) ont été signalés dans deux cas (n° 36, 60). Il est impossible, là également, en l'absence de preuve anatomique, de rattacher avec certitude ces manifestations à la lymphocytose maligne. Toutefois, dans l'observation n° 36, les radiographies ont montré une infiltration iléo-caecale très évocatrice d'une localisation spécifique et la radiothérapie sur la fosse iliaque droite a fait disparaître les signes digestifs.

* Des douleurs ostéo-articulaires ou musculaires sont au premier plan de la symptomatologie fonctionnelle dans 3 cas (n° 12, 97, 111).

* Des manifestations neurologiques n'ont pas été rapportées.

* Une tumeur parotidienne gauche infiltrée de lympho-plasmocytes (n° 108), un syndrome de Gougerot-Sjögren et une tumeur amygdalienne (n° 98), ont été observés.

* Des complications hémorragiques, hémorragies muqueuses récidivantes (épistaxis, gingivorragies), purpura des membres inférieurs,

plus rarement hémorragies viscérales (digestives, gynécologiques), sont apparues dans 7 cas (25 %).

* Quant aux complications infectieuses, bactériennes, essentiellement pulmonaires et urinaires, nous les avons retrouvées dans 10 observations (36 %).

§

Si nous comparons la fréquence de ces manifestations cliniques à celle notée par PEAUD dans sa Thèse (78) sur les hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant monoclonal, nous remarquons dans nos cas, en formulant les mêmes réserves que précédemment concernant la fiabilité de nos chiffres (Cf.p.131):

* la fréquence moindre des adénopathies périphériques (43 % contre 55 %), de la splénomégalie (46 % contre 60 %), de l'hépatomégalie (39 % contre 44 %).

Les formes médullaires pures (en apparence) sont donc plus fréquentes (25 % contre 15 %) et toujours rencontrées dans les gammopathies dont l'un, au moins, des constituants "monoclonaux" est une Ig M. Comme PEAUD, nous n'avons pas retrouvé la classique prédominance féminine de ces formes (4 hommes et 3 femmes) ; d'autre part, la moyenne d'âge lors du diagnostic est légèrement supérieure, dans la Thèse de PEAUD, à celle de l'ensemble de nos cas de syndromes lymphoprolifératifs (73 ans contre 67,8 ans).

* la fréquence moindre des complications hémorragiques (25 % contre 68 %).

Au total, avec les réserves énoncées plus haut, le tableau clinique rencontré au cours de ces hémopathies lymphocytaires "bi ou oligoclonales" apparaît plus pauvre que ceux réalisés par les mêmes affections avec constituant "monoclonal" unique et, a fortiori, par les leucémies lymphoïdes chroniques communes (sans gammopathie) où, notamment, les adénopathies superficielles et la splénomégalie sont présentes au stade initial, respectivement dans 90 et 60 % des cas.

Quatre cas de lymphosarcomes (n° 78, 84, 95, 104) ont été rapportés dans la littérature, révélés par des adénopathies périphériques, avec localisations cutanées nodulaires dans l'observation n° 84.

Signalons également un cas de réticulosarcome (n° 44).

Gammapathies "biclonales" "associées"

Nous avons retrouvé 10 observations de gammapathies "biclonales" "associées" à des affections modifiant l'immunité : 4 dans notre série personnelle (n° 6, 25, 26, 27), 6 dans la littérature (n° 38, 39, 67, 82, 93, 101).

Ces affections peuvent être réparties de la façon suivante :

* Cancers épithéliaux (3 cas) : carcinome du colon (n° 38), adénocarcinome du pancréas (n° 82), carcinome indifférencié de siège non précisé (n° 39).

* Maladies inflammatoires chroniques (3 cas) : polyarthrite rhumatoïde (n° 25) chez un malade opéré 3 ans plus tôt d'un cancer du larynx, polyarthrite rhumatoïde avec cellules LE (n° 67), polyarthrite seronégative ~~avec cellules LE~~, avec vasculite ~~le~~rite du membre supérieur droit (n° 101).

* Maladies hépatiques chroniques (2 cas) : cirrhose alcoolique, affirmée par la ponction-biopsie hépatique (n° 27) ; cirrhose alcoolique probable (n° 6) chez un malade présentant une acropathie ulcéro-mutilante type Bureau et Barrière, affection que l'on sait habituellement rencontrée sur un terrain d'intoxication éthylique, sans hépatomégalie à la palpation abdominale, mais avec hypoprotéinémie (64 %) et perturbation des tests de floculation.

* Maladie infectieuse traînante (1 cas) : femme de 71 ans (n° 26) aux antécédents d'abcès tuberculeux du sein gauche, présentant depuis 18 ans une pneumopathie chronique bilatérale excavée, dont l'étiologie tuberculeuse n'a jamais pu être affirmée.

* Sarcome de Kaposi (1 cas) (n° 93).

Bien entendu, le caractère disparate de nos observations de gammapathies "associées" ne nous a pas permis d'étude clinique comparative avec les affections homologues à gammapathie "monoclonale".

La présence de deux ou plusieurs immunoglobulines "monoclonales" ne semble pas avoir d'incidence particulière sur le tableau clinique de la maladie en cause.

Gammopathies "bi et oligoclonales"
"apparemment isolées"

Six malades ont présenté une gammopathie "apparemment isolée" :

3 cas personnels (n° 7, 28, 29),

3 cas de la littérature (n° 83, 85, 110).

Les anomalies biologiques ont été découvertes lors d'examens systématiques pratiqués au cours d'affections ne pouvant, en aucun cas, être rattachées à la gammopathie.

~~Gammopathies~~ "non classées" (n° 8, 9, 45)

Trois cas :

* chez un malade présentant une démence sénile (n° 9), les radiographies osseuses et le myélogramme n'ont pas été pratiqués ;

* les deux autres observations offrent, curieusement, une certaine similitude (n° 8 et 45) : gammopathies "biclonales" Ig G - Ig A, polyglobulies d'étiologie indéterminée, plasmocytoses médullaires à 15% et 25% sans atypie et, sur les radiographies osseuses, déminéralisation diffuse dans un cas et Paget de l'hémi-bassin droit dans l'autre cas.

Chapitre VI.

Etude radiologique

Plasmocytoses malignes

La fréquence des manifestations osseuses radiologiques au cours des plasmocytoses malignes "biclonales ou oligoclonales" est importante.

Si nous excluons de notre étude les deux cas de plasmocytomes solitaires extra-osseux de la littérature, il apparaît que des signes radiologiques ont été notés 37 fois sur 42, soit dans 88 % des cas (n° 1, 2, 5, 20, 21, 22, 23, 24, 32, 33, 34, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 70, 80, 81, 86, 87, 90, 92, 94, 99, 100, 102, 106, 107).

L'étude de la topographie des lésions montre la fréquence des localisations rachidiennes surtout dorso-lombaires (78 %) et crâniennes (43 %). Les localisations thoraciques (côtes, omoplates, clavicules, sternum, -(27 %)-), des membres (fémur, humérus, -(16 %)-) et de la ceinture pelvienne (os iliaque, sacrum, -(16 %)-) sont plus rares.

Les aspects élémentaires des lésions radiologiques sont surtout représentés par des images lacunaires notées dans 81 % des cas, soit 30 observations sur 37, tandis que les images de déminéralisation diffuse, surtout rachidienne, n'ont été rencontrées que dans 15 observations (40 % des cas). Dans la majorité des cas, ces images de décalcification sont associées, chez un même malade, aux images lacunaires et nous avons noté dans 3 cas seulement (9 %) une forme décalcifiante pure, type Lièvre et Weissenbach (n° 33, 70, 53).

Des tassements vertébraux ont été signalés dans 9 cas (24 %) et des fractures (de côtes, du sternum, d'os longs des membres) dans 5 cas (14 %).

En conclusion, Les manifestations radiologiques osseuses au cours des plasmocytoses malignes "bi et oligoclonales", ne présentent pas de caractère particulier. Leur fréquence, 88 %, est voisine

de celle des manifestations radiologiques du myélome multiple avec constituant monoclonal unique étudiée dans la Thèse (88) de ROILLET (95%) et par BATTIS (73%), BAYRD (88%), NORDENSON (93%).

Seuls, 5 cas de notre étude (12%) ne comportaient aucune lésion radiologiquement décelable, dont deux observations de leucémie à plasmocytes (n° 96 et 109).

Les aspects réalisés sont donc surtout représentés par des images lacunaires (81%) associées, dans 31% des cas, à une déminéralisation diffuse. Par ailleurs, nous avons noté 3 cas de myélomatose décalcifiante pure (9%) et 1 cas de plasmocytome solitaire probable - en l'absence d'examen histologique - du sacrum (n° 5).

L'absence de particularité radiologique des plasmocytoses malignes "bi et oligoclonales" ne fait que renforcer les réserves que nous avons émises concernant l'apparente pauvreté du tableau clinique.

Syndromes Lymphoprolifératifs

Une lymphographie abdominale a été pratiquée dans 4 de nos observations personnelles (n° 13, 15, 17, 36) et s'est avérée pathologique 1 fois (n° 36).

La radiographie pulmonaire a mis en évidence des adénopathies hilaires dans 1 cas (n° 36).

Les radiographies digestives ont révélé deux fois des images suspectes : niche gastrique (n° 18) et infiltration iléo-caecale (n° 36).

Des manifestations osseuses radiologiques ont été notées 5 fois : 3 cas avec images lacunaires du crâne (n° 12), du rachis (n° 63), du sternum (n° 98) ; 1 cas avec aspect irrégulier de la trame osseuse au niveau des branches ilio- et ischio-pubiennes, sans lacune véritable (n° 16) ; 1 cas avec déminéralisation diffuse sans image ostéolytique localisée (n° 14).

Le nombre restreint des cas de syndromes lympho-prolifératifs pour lesquels nous connaissons le résultat des explorations radiographiques, notamment osseuses, ne nous permet pas de tirer une conclusion de cette étude.

Tout au plus peut-on noter, à partir de notre ~~série~~ personnelle de 14 cas, la rareté des adénopathies profondes (1 cas, n°36) et la relative fréquence des signes osseux radiologiques (3 observations de gammopathies par association Ig G - Ig M, n° 12, 14, 16) dans les hémopathies lymphocytaires chroniques avec deux ou plus de deux constituants "monoclonaux".

Chapitre VII.

Etude hématologique, cytologique
et anatomo - pathologique

L ' H E M O G R A M M E .

Plasmocytoses malignes

Sur les 27 malades atteints de plasmocytose maligne pour lesquels nous disposons des données de l'hémogramme, nous avons relevé :

* 17 cas présentant une anémie (soit 63%).

Le chiffre des globules rouges et le taux d'hémoglobine ne sont pas toujours précisés, mais l'anémie est le plus souvent modérée et de type normochrome. 7 malades ont toutefois présenté une anémie importante avec taux d'hématies par mm^3 inférieur à 3 millions (n° 32, 33, 34, 86, 102, 106, 107). Dans 1 cas, l'anémie était d'origine hémolytique, mais d'étiologie indéterminée (n° 70).

* une leucopénie 4 fois (15% des cas) (n° 32, 33, 70, 96) dont 1 cas avec lymphocytose relative à 40 - 60 % (n° 70) ;

* une leucocytose avec polynucléose 3 fois (n° 1, 86, 107) ;

* une myélocytose à 7 % et une métamyélocytose à 3 % périphériques ont été signalées dans l'observation n° 92.

* une thrombopénie importante 5 fois (soit 18 %) n° 32, 33, 56, 92, 99) avec chiffre des plaquettes par mm^3 inférieur à 100.000.

* une pancytopénie dans 2 cas (n° 32, 33).

Nous rappelons d'autre part que 2 malades (n° 96 et 109) ont présenté une leucémie à plasmocytes avec, dans l'observation n° 96, une plasmocytose périphérique à 24 %.

Au total, les données de l'hémogramme dans les plasmocytoses malignes "bi ou oligoclonales" n'offrent pas de particularité et nous retrouvons des chiffres voisins de ceux notés par QUENEAU, LEJEUNE et Coll. (86 bis) dans les maladies de Kahler communes, concernant la fréquence de l'anémie (63% et 73%), de la leucopénie (15% et 18%), de la leucocytose (15% et 11%), et de la thrombopénie (18% et 21%).

Syndromes Lymphoprolifératifs

Nous connaissons le résultat de l'hémogramme dans 23 cas.

L'anémie apparaît fréquente, notée dans 20 observations (soit 86%) des cas), mais le plus souvent modérée et normochrome.

7 malades (30%) présentaient un taux d'hématies au mm³ inférieur à 3 millions (n° 10, 14, 16, 18, 19, 30, 35). Dans 2 de ces observations (n° 14 et 16) l'anémie importante était au premier plan de la scène clinique et l'anémie du cas n° 16 était du type hémolytique auto-immune.

Le taux des globules blancs est souvent normal. Néanmoins nous avons relevé une leucopénie dans 5 cas (n° 10, 16, 36, 65, 98), une leucocytose avec lymphocytose absolue dans 4 cas (n° 13, 62, 63, 100), une lymphocytose relative 3 fois (n° 11, 16, 30).

Le taux des plaquettes est abaissé dans 5 cas : n° 10, 19, 62, 68).

2 malades (n° 10 et 16) présentaient une pancytopénie.

La comparaison de ces chiffres avec ceux de PEAUD (78) concernant les hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant "monoclonal", nous montre

* la fréquence comparable des cas avec anémie inférieure à 3 millions de GR au mm³ (30% et 32%) et thrombopénie (22% et 26%);

* la fréquence, dans notre étude, des formes sub ou a-leucémiques (61% contre 46,4%) et des formes franchement leucopéniques (17% contre 14,3%);

* la rareté de nos cas franchement leucémiques, avec lymphocytose absolue : 17 % contre 40 %.

Le M Y E L O G R A M M E .

La biopsie de moelle.

Dans tous les cas de myélomes multiples certains pour lesquels nous disposons des données du myélogramme (39 observations), une plasmocytose médullaire supérieure ou égale à 10 % a été mise en évidence.

Le caractère dysmorphique de cette plasmocytose est précisé dans 24 observations (61 % des cas).

Pour les 15 autres observations, l'aspect des plasmocytes médullaires n'est pas précisé mais l'importance de la plasmocytose, supérieure à 20 %, et le contexte clinique et biologique ne laissent pas de place au doute et permettent de retenir le diagnostic de maladie de Kahler.

Un contingent lymphocytaire associé, plus ou moins atypique, a été noté dans 5 observations (n° 2, 51, 56, 70, 94).

Dans notre observation de plasmocytome solitaire du sacrum probable (n° 5), le myélogramme était, par définition, normal. Le myélogramme des 2 cas de plasmocytomes extra-osseux de la littérature montrait, dans l'observation n° 69, 5 % de plasmocytes d'aspect normal, dans l'observation n° 77, quelques plasmocytes atypiques.

Le diagnostic de myélome multiple n'a pu être affirmé dans 2 observations personnelles de gammopathie "biclonale" Ig G - Ig G avec manifestations osseuses évocatrices : le myélogramme s'est avéré normal à plusieurs reprises dans le cas n° 23, n'a pas été pratiqué dans l'observation n° 24.

En conclusion, les données du myélogramme ne présentent pas de caractère bien particulier en cas de myélome multiple "biclonal". Nous noterons cependant, la plus grande fréquence,

par rapport au myélome "monoclonal" (86 bis) de l'association d'une lymphocytose à la prolifération plasmocytaire : 13 % contre 6,8 %).

§

Nous connaissons les résultats du myélogramme et parfois de la biopsie de moelle dans 26 cas de syndromes lymphoprolifératifs.

* 2 fois la moelle est apparue pauvre ou aplasique (n° 10, 14).

* l'infiltration lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire a été trouvée modérée - de 10 à 30 % - dans 13 cas (soit 50 %), importante ou massive dans 11 cas (soit 42 %).

* un contingent plasmocytaire notable a été retrouvé, associé à la lymphocytose, dans 15 cas (57 %) ;

* les 9 autres observations ne présentaient qu'un envahissement lymphocytaire ;

* dans 1 cas, (n° 31), les éléments lymphocytaires étaient de type lympho-réticulaire, et dans l'observation n° 19 : à côté d'éléments lymphocytaires bien différenciés, existait un contingent lymphoblastique (20 %) très dysmorphique.

§

Dans les cas de gammopathies "associées" et "apparemment isolées" où nous disposons des données du myélogramme, soit 12 observations (n° 6, 7, 25, 26, 27, 28, 29, 82, 83, 85, 101, 110) :

* l'aspect de la moelle était normal 4 fois (n° 25, 83, 85, 110) ;

* une plasmocytose médullaire inférieure ou égale à 10 %, sans atypie, a été mise en évidence dans 6 cas (n° 6, 7, 27, 28, 82, 101) ;

* une infiltration lympho-plasmocytaire modérée, sans atypie, a été notée 2 fois (n° 26, 29) .

Les autres données histopathologiques sont réduites et concernent exclusivement des syndromes lympho-prolifératifs.

Deux ganglions ont été analysés (n° 14, 36) et montraient une prolifération lympho-plasmocytaire.

Les lésions cutanées des observations n° 11 et 108 étaient infiltrées de lympho-plasmocytes.

La seule autopsie pratiquée (n° 35) a permis de confirmer l'atteinte médullo-hépto-splénique.

Le diagnostic de lymphosarcome, dans les observations de la littérature n° 78, 84, 95, et 104, a été posé d'après les données de la biopsie ganglionnaire.

§

Une étude immunocytoologique en fluorescence a été réalisée dans 16 cas de la littérature, portant 14 fois sur des cellules médullaires (n° 45, 50, 51, 57, 58, 61, 63, 75, 79, 92, 94, 95, 108, 154), 1 fois sur des cellules d'une lésion cutanée de la face dans l'observation n° 108, 1 fois sur des cellules ganglionnaires (n°112).

Les anticorps spécifiques, marqués par des fluorochromes différents, provenaient de gammaglobulines purifiées de Lapins immunisés contre des immunoglobulines humaines (selon les cas : Ig G , Ig A , Ig M , PBJ K , PBJ)). Après épuisement contre d'éventuelles réactions croisées, leur spécificité a été vérifiée par précipitation en gélose.

Les fluorochromes utilisés ont été l'isothiocyanate de fluorescéine, de fluorescence verte, et la tétraméthyl-rhodamine, de fluorescence rouge. La lecture des lames s'est faite au microscope à UV, à l'immersion, en utilisant des filtres sélectifs séparant les deux rayonnements.

Le plus souvent, deux groupes cellulaires différents (plasmocytaires et /ou lymphocytaires), fixant chacun un type d'anti-

corps, ont été mis en évidence dans les cas n° 45, 51, 58, 61, 75, 94, 95, 98, 112, 154, soit 10 cas.

Dans l'observation n° 98, l'étude en immuno-fluorescence a montré la présence d'une IgM K non excrétée.

L'observation n° 112 avec gammapathie "triclonale" ~~montrant deux~~ groupes cellulaires, l'un à Ig A, l'autre à Ig M et Ig G.

Dans 2 cas (n° 57, 63) de gammapathie "biclonale" il existait 3 groupes cellulaires, deux groupes fixant chacun un type d'anticorps et un troisième groupe fixant à la fois les deux anticorps.

Enfin, trois observations (n° 50, 79 et 92) ne présentaient qu'un seul groupe de cellules fixant à la fois les deux types d'anticorps.

Dans l'observation n° 108, l'étude en immunofluorescence des cellules de la tumeur de la face a montré que de nombreux plasmocytes sécrétaient l'immunoglobuline ~~IgA~~.

Nous envisagerons dans le Chapitre X (Etude nosologique) l'interprétation des résultats de ces études en immunofluorescence.

Etude biologique

VITESSE DE SEDIMENTATION (V.S.)

Nous connaissons les résultats de la vitesse de sédimentation à la première heure, au moment du diagnostic, dans 34 cas de notre série personnelle. Ils se répartissent de la manière suivante :

- * V.S. inférieure à 10 mm : 1 cas
- * V.S. comprise entre 10 et 30 mm : 3 cas
- * V.S. comprise entre 30 et 50 mm : 4 cas
- * V.S. comprise entre 50 et 100 mm : 25 cas
- * V.S. supérieure à 100 mm : 1 cas.

La moyenne est de 66 mm .

~~En total~~, ces chiffres sont tout à fait comparables à ceux notés dans les gammopathies monoclonales (78) (86 bis) .

DOSAGES DE LA PROTIDEMIE TOTALE

Le taux moyen, pour 34 malades de notre série personnelle, est de 77 g / litre.

Les résultats se répartissent ainsi :

- * moins de 60 g / l : 2 cas
- * de 60 à 70 g / l : 5 cas
- * de 70 à 80 g / l : 13 cas
- * de 80 à 90 g / l : 9 cas
- * de 90 à 100 g / l : 4 cas
- * plus de 100 g / l : 1 cas.

Ces chiffres sont très voisins de ceux notés dans les gammopathies "monoclonales" (78) (86 bis) : la présence de deux ou plus de deux constituants dits "monoclonaux" ne se traduit pas par une fréquence particulière de l'hyperprotidémie.

Tableau XII. Répartition des classes, types et chaînes lourdes isolées dans 215 cas de gammopathies "bi et oligoclonales"

IgG IgA	GK-AK : n° 1,2,3,4,5,6,9,50,52,54,55,58,59,115,116,117,118,119,121,122,124,125,126,128,132,133,136,137,141.	28
	Gλ-Aλ : n° 7,57,130,131,138,139,142	7
	GK-Aλ : n° 2,8,45,51,53,120,134	7
	Gλ-AK : n° 127,135	2
	IgG-IgA : n° 37,38,39,40,41,42,43,44,46,47,48,49,56,123,129,140	16
IgG IgM	GK-MK : n° 10,11,12,13,14,15,20,69,70,72,73,74,75,76,78,145,154,158,160,161,164	21
	Gλ-Mλ : n° 16,54,65,68,71,77	6
	GK-Mλ : n° 21,79	2
	Gλ-MK : n° 17,155,159	3
	IgG-IgM : n° 18,19,60,61,62,63,66,67,143,144,146,147,148,149,150,151,152,153,156,157,162,163	22
IgG IgG	GK-GK : n° 26,80,81,83,86,87,88,89,170,178,179,182,183,184,185	15
	Gλ-Gλ : n° 23,25,27,28,82,91,180,181	8
	Gλ-GK : n° 22,24,29,84,85,90,92,169,171,172,173,174,175,176,177,186,187,188	18
	IgG-IgG : n° 165,166,167,168	4
IgM IgA	MK-AK : n° 94,95,189,191,192,193	6
	Mλ-Aλ : n° 96	1
	IgM-IgA : n° 93,190,191,195	4
IgM IgM	MK-MK : n° 30,200,201,202,203,204,205,206,207	9
	MK-Mλ : n° 31,98,196,197,198,199,208	7
	IgM-IgM : n° 97	1
IgA IgA	AK-AK : n° 209	1
	AK-Aλ : n° 99, 210	2
IgG IgD	Gλ-Dλ : n° 100	1
	GK-Dλ : n° 101	1
IgG-PBJ	Gλ-PBJK : n° 102,103,104,106	4
	GK-PBJλ : n° 32,105,211	3
IgA-PBJ	AK-PBJλ : n° 33,107	2
	IgM-PBJλ : n° 212	1
PBJK-PBJλ	{ n° 34,213	2
IgA-H μ	{ n° 108	1
IgM-H γ ₁	{ n° 109	1

Total des "biclonales" 2

Oligoclonales :

IgGK-IgGK-IgGK : n° 36	1
IgGK-IgGK-IgAK : n° 113,114	2
IgGK-IgAK-IgMK : n° 112	1
IgGK-IgAK-IgMλ : n° 110	1
IgMK-IgMK-IgMK : n° 214	1
IgMK-IgMK-IgAK : n° 35	1

Total des "triclonales" 7

IgGK-IgGλ-IgAλ-IgMλ : n° 111	1
IgMK-IgMK-IgMK-IgMK : n° 215	1

Total des "tétraclonales" 2

Total des associations 2

Types d'association des constituants "monoclonaux"

Etude analytique

Les 215 cas que nous avons rassemblés (36 cas personnels étudiés à Lyon et à Saint-Etienne et 179 cas de la littérature) se répartissent en :

- 206 formes "biclonales",
- 7 formes "triclonales",
- 2 formes "tétraclonales",

ce qui nous donne un total de 441 constituants "monoclonaux".

Les associations suivantes ont été rencontrées (Cf. Tableau XII, ci-contre) :

Ig G - Ig A	: 60 cas (28 %)
Ig G - Ig M	: 54 cas (25 %)
Ig G - Ig G	: 45 cas (21 %)
Ig M - Ig A	: 11 cas (5 %)
Ig M - Ig M	: 17 cas (8 %)
Ig A - Ig A	: 3 cas
Ig G - Ig D	: 2 cas
Ig G - PBJ d'isotypie différente	: 7 cas
Ig A - PBJ d'isotypie différente	: 2 cas
Ig M - PBJ d'isotypie différente	: 1 cas
Doubles PBJ d'isotypie différente	: 2 cas

Association d'une immunoglobuline "monoclonale"
à une chaîne lourde ou un fragment de chaîne lourde
d'une immunoglobuline de classe différente :

Ig A - H μ	: 1 cas
Ig M - H γ_1	: 1 cas
Gammopathies "triclonales"	: 7 cas
Gammopathies "tétraclonales"	: 2 cas.

Deux cas de gammopathies "biclonales" ont comporté un constituant non excrété : Ig M λ circulante associée à un clone Ig M K non excrétant dans le cas de BECQ-GIRAUDON (n° 98) ; Ig G K circulante associée à une Ig MK non excrétée dans le cas de STEIN (n°164, Tableau III, p.110).

Etude statistique

La distribution en pourcentages des classes de chaînes lourdes des 441 constituants "monoclonaux" des 215 observations de gammopathies "bi et oligoclonales", est la suivante :

Ig G (224 / 441)	=	50, %
Ig A (86 / 441)	=	19,5 %
Ig M (113 / 441)	=	25,6 %
Ig D (2 / 441)	=	0,4 %

Le rapport K / λ des types de chaînes légères est de 239 / 104. Dans 47 gammopathies "biclonales" le type de chaînes légères n'était pas précisé, ou précisé pour un seul des deux constituants, soit pour 16 Ig G - Ig A , 22 Ig G - Ig M, 4 Ig G - Ig G, 4 Ig M - Ig A, 1 Ig M - Ig M.

Ces chiffres de fréquence des classes de chaînes lourdes et des types de chaînes légères sont voisins de ceux notés par CREYSEL R. et Coll. (22) pour 1.000 cas d'immunoglobulines monoclonales. L'introduction dans notre étude de certaines séries, notamment celle d'HARBOE (43), est responsable du chiffre élevé d'immunoglobulines de classe Ig M et de type K.

Une étude statistique a été réalisée par J.P. BOUVET (14, 15) à partir de 141 observations de gammopathies doubles. En se basant sur la distribution de fréquence des différentes chaînes lourdes ou légères dans les gammopathies simples, on calcule l'effectif théorique des diverses associations. Distribution réelle et distribution théorique sont comparées en utilisant le test χ^2 .

BOUVET a ainsi constaté que les répartitions théorique et réelle des combinaisons de chaînes lourdes sont similaires.

laïres, prouvant qu'il n'y a pas, pour les chaînes lourdes, incompatibilité avec l'hypothèse d'une association au hasard. A l'inverse, les chaînes légères des différents constituants d'une même gammopathie "bi ou oligoclonale" sont plus souvent du même type dans la répartition observée que dans la répartition théorique. Nous verrons dans le Chapitre X (Etude nosologique) la signification biologique que l'on peut accorder à ce fait.

R. CREYSSEL, dans une prochaine publication (acceptée par "Lyon Médical") étudie, en utilisant la méthodologie de BOUVET, une série de 143 cas, dont 33 personnels, de gammopathies "biclonales" et "oligoclonales" associant des immunoglobulines appartenant aux trois classes principales Ig G, Ig A, Ig M. Cette série est, en grande partie, commune avec celle que nous avons étudiée dans notre travail personnel (Cf.p.10). Les comparaisons statistiques de R. CREYSSEL et Coll. sont basées sur une distribution de fréquence des gammopathies monoclonales G, A, M, portant sur 4.411 cas. L'analyse des résultats par le test χ^2 montre que l'effectif des formes homotypiques (associant des immunoglobulines de même classe) est légèrement inférieur à celui prévu par la théorie, mais la différence n'est pas significative ($\chi^2 = 0,495$). Par contre, la concordance (~~immunoglobulines ayant~~ des chaînes légères de même type) est, comme dans la statistique de BOUVET, significativement plus élevée que prévue, et s'observe pour les seules formes hétérotypiques (associant des immunoglobulines de classe différente) ($\chi^2 = 11$; d.d.l. = 1 ; $p = 0,001$).

	Homotypiques		Hétérotypiques		Total
	Concordantes	Discordantes	Concordantes	Discordantes	
Effectif réel	34	28	64	17	143
Effectif théorique	37	31	41	34	143

Fréquence de la protéinurie de Bence-Jones

La protéinurie de Bence-Jones a été retrouvée 23 fois sur les 48 cas de plasmocytose maligne (47 %) et 9 fois sur les 26 cas de syndrome lymphoprolifératif (34 %) pour lesquels sa recherche a été effectuée.

Ces chiffres sont voisins de ceux notés dans les myélomes et syndromes lymphoprolifératifs "monoclonaux" : environ 50 % des cas avec protéinurie de Bence-Jones.

Présence d'une cryoglobuline

Une cryoglobulinémie a été mise en évidence dans ~~les~~ observations (n° 30, 31, 35, 56, 60, 78).

La cryoglobuline a été identifiée dans nos 3 cas personnels : monoclonale 2 fois (n° 30, Ig MK lente) (n° 31, ~~Ig M~~); "biclonale" dans l'observation n° 35, Ig MK - Ig MK.

Des lésions cutanées (purpura, livedo réticulaire des membres supérieurs) ont été, dans l'observation n° 35, rattachées à la cryoglobulinémie.

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

Un dosage des immunoglobulines a été pratiqué chez 27 de nos malades.

Nous n'avons étudié que les taux des immunoglobulines résiduelles et considéré comme normaux les chiffres compris entre

90 et 450 mg / 100 ml pour les Ig A

800 et 1.800 mg / 100 ml pour les Ig G

60 et 400 mg / 100 ml pour les Ig M.

* Dans la série des gammopathies Ig G - Ig A (7 dosages pratiqués), 2 malades présentaient un déficit des immunoglobulines résiduelles (Ig M) (n° 5, plasmocytome du sacrum probable ; n° 6, gammopathie "associée" à une cirrhose).

* Dans la série des gammopathies Ig G - Ig M (8 dosages pratiqués) : 5 cas de syndromes lymphoprolifératifs présentaient un taux abaissé d'Ig A résiduelles (n° 10, 11, 13, 16, 17).

* Dans la série des gammopathies Ig G - Ig G (8 dosages pratiqués), 3 malades présentaient un déficit en Ig A et Ig M résiduelles (n° 24, myélome probable et 28, 29, gammopathies "apparemment isolées") ; chez 2 autres, le déficit ne portait que sur les seules Ig A résiduelles (n° 22, 23, respectivement un myélome et un myélome probable).

* Le taux des immunoglobulines résiduelles était conservé dans une gammopathie Ig M - Ig M (n° 30, syndrome lymphoprolifératif) et dans une gammopathie "triclonalement" Ig G - Ig G - Ig G (n° 36, syndrome lymphoprolifératif).

* Le taux des immunoglobulines résiduelles était au contraire, abaissé dans une gammopathie Ig G - PBJ (n° 32, myélome) ainsi que dans une gammopathie Ig A - PBJ (n° 33, myélome), le déficit, dans ce dernier cas, ne portant que sur les seules Ig M.

Il est difficile de conclure sur une aussi petite série, mais nous noterons cependant la fréquence avec laquelle les Ig A résiduelles sont diminuées, de façon associée, ou isolée, dans 5 cas sur 8 de gammopathies Ig G - Ig M, 8 cas de gammopathies Ig G - Ig G et 1 cas de gammopathie Ig G - PBJ.

Correlations biocliniques

Une immunoglobuline monoclonale de l'un de nos malades (n° 22) a présenté une évolution régressive parallèlement à une profonde modification de la symptomatologie clinique.

Lors de la première hospitalisation, en 1968, les deux composants sont présents dans le sérum : Ig G₁K le plus abondant et Ig G₄λ à plus faible concentration. Dans les urines, existe une PBJ de type K. En 1971, trois ans après, les 2 constituants sont à des taux pratiquement équivalents, l'Ig G₄λ ayant augmenté. Dans les années suivantes, cette tendance se confirme et, en 1975, le constituant Ig G₁K n'est décelé que très difficilement par immunoelectrophorèse tandis que le composant Ig G₄λ est toujours présent. Dans les urines, une protéine de Bence-Jones λ, apparue en 1972, est retrouvée seule en 1975.

A cette évolution biologique, semble avoir correspondu une transformation de la scène clinique avec stabilisation des signes osseux initiaux et apparition d'une polynévrite sensitivo-motrice des quatre membres, d'aggravation progressive.

§

L'abondance respective des Ig G et Ig M dont nous avons connaissance pour 6 cas de gammopathies Ig G - Ig M de notre série personnelle, ne semble pas avoir d'incidence sur le tableau clinique réalisé.

Ces six observations correspondent, en effet, à des hémopathies lymphocytaires chroniques, fréquemment rencontrées, nous l'avons vu précédemment, dans les gammopathies "biclonales" dont l'un des constituants est une Ig M.

Dans 3 cas (n° 11, 13, 17) le composant Ig G était le plus abondant ; 1 fois (n° 15) les 2 constituants étaient d'abondance équivalente (et dans 2 cas (n° 10, 19) l'Ig M primait.

Etudes isotopiques

Une étude du catabolisme comparé des deux protéines "monoclonales" a été réalisée dans trois cas de notre série personnelle (n° 22, 23, 28).

Les protéines pathologiques ont été isolées, purifiées et marquées, l'une à ^{125}I , l'autre avec ^{131}I .

La technique de marquage et de purification, ainsi que les méthodes de calcul et d'interprétation des résultats, ont été décrites par LEJEUNE, CREYSSEL, ARNAUD, QUENEAU et Coll (59) (60).

Nous ne ferons que mentionner les premiers résultats de ces études métaboliques, sans commentaires détaillés.

Observation n° 22

Professeur LEJEUNE

Monsieur Val. (1971)

	concentrations plasmatiques	t½ (demi-vie)
Ig G ₁ K	570 mg / 100 ml	7,86 jours
Ig G ₄ λ	630 mg / 100 ml	10,93 jours

Observation n° 23

Professeur VIGNON

Madame Gir. (1973)

Ig G ₁ λ rapide	1.455 mg / 100 ml	15,29 jours
Ig G ₁ λ lente	570 mg / 100 ml	12,44 jours

Observation n° 28

Professeur FAVRE-GILLY

Monsieur Bar. (1972)

Ig G ₁ λ rapide	1.267 mg / 100 ml	13,5 jours
Ig G ₁ λ lente	3.040 mg / 100 ml	12 jours

Chez ces 3 malades, la demi-vie (t½) des immunoglobulines Ig G "monoclonales" est raccourcie par rapport à celle que l'on constate chez les sujets à taux normaux d'immunoglobulines G où elle est en moyenne de 21 jours.

Ceci est en accord avec la relation concentration-catabolisme des immunoglobulines G : une élévation du taux plasmatique provoque une augmentation du catabolisme.

Par contre, nous ne retrouvons pas cette relation lorsque nous comparons, dans chacun des 3 cas, le catabolisme de l'un des constituants par rapport à celui de l'autre. Dans l'observation n° 22, les concentrations sont voisines mais les demi-vies sont significativement différentes, l'inverse est noté dans l'observation n° 28. Le constituant le moins abondant est catabolisé le plus vite dans l'observation n° 23.

Ces exceptions à la relation concentration-catabolisme peuvent, vraisemblablement, s'expliquer par des différences de la structure ~~d'une des tuboglobulines~~ "monoclonales" les rendant diversement accessibles au catabolisme cellulaire (Dr. ARNAUD Ph., CREYSSEL R.).

Chapitre IX.

Evolution

Nous limiterons notre étude

aux 17 cas de plasmocytose maligne (Tableau VIII, p.127)
dont 4 cas personnels (n° 1,22,31,34) et 13 cas de la littérature
(n° 50, 80, 81,86,90,92,94,96,99,100,102,107,109) ;
et aux 13 cas de syndromes lymphoprolifératifs (Tableau IX,p.128)
dont 6 cas personnels (n° 10,12,14,19,35,36) et 7 cas de la littérature
(n° 60,62,63,65,66,75,98) ;
"bi et oligoclonaux" pour lesquels nous connaissons la durée
d'évolution et, éventuellement, les circonstances du décès.

Plasmocytoses malignes

La durée moyenne de la maladie, depuis le début
des troubles jusqu'au décès, est dans cette série, de 23 mois.
La durée la plus courte a été de quelques jours (n° 107), alors
que la survie la plus longue a atteint 90 mois (n° 22).

Ces chiffres sont très voisins de ceux notés par
QUENEAU, LEJEUNE et Coll.(86 bis) dans les myélomes monoclonaux
dont la survie moyenne est de 20 mois, variant de 2 mois à
86 mois.

Il ne nous a pas été possible d'établir un rapport
entre la rapidité de l'évolution et certaines caractéristiques
séméiologiques de la maladie. Notamment, du point de vue immuno-
chimique, alors que les myélomes monoclonaux à IgA paraissent
les plus rapidement mortels (86 bis), les plasmocytoses malignes
"biclonales" dont l'un des composants est une IgA "monoclonale"
ont une durée moyenne d'évolution identique à celle de l'ensemble
de nos cas.

Les circonstances du décès, connues dans 15 cas, sont très diverses :

- * Les causes infectieuses sont les plus fréquentes (7 cas / 15, soit 46 %), le plus souvent à type de broncho-pneumopathie aiguë.
- * Les causes rénales, représentées par l'aboutissement d'une insuffisance rénale chronique, avec apparition d'un coma urémique, ont été retrouvées 3 fois (20 %).
- * Enfin, des causes diverses ont été notées : cachexie, insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque.

Syndromes Lymphoprolifératifs

La durée moyenne d'évolution a été de 40 mois, variant de 15 jours (n° 66) à 180 mois (n° 35), très voisine de celle des hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant monoclonal unique (78) qui ont une survie moyenne de 38,9 mois, variant de 1 mois à 176 mois.

Les circonstances du décès, connues pour 8 observations, sont, là aussi, avant tout représentées par

- * les causes infectieuses bronchopulmonaires surtout (4 cas / 8, soit 50 %).
- * Puis viennent des causes diverses : complications hémorragiques (1 cas), insuffisance rénale (1 cas), insuffisance respiratoire (1 cas), cachexie (1 cas).

Gammopathies "associées"

La nature "bi ou oligoclonale" de la gammopathie ne semble pas avoir d'incidence sur l'évolution de l'affection à laquelle elle se trouve "associée".

Au total, les gammopathies "bi et oligoclonales" paraissent, quelle que soit leur étiologie, avoir une survie identique à celle des gammopathies monoclonales.

Chapitre X.

Etude nosologique

Le terme de "gammopathie biclonale ou oligoclonale" implique l'évolution maligne, parallèle, de deux, ou plus de deux, clones cellulaires indépendants dont chacun produit en quantité anormale une immunoglobuline distincte, d'hétérogénéité restreinte.

A/ Certains arguments sont en faveur du développement synchrone de plusieurs clones. POTTER, en 1962, (84), a montré, ~~sur des cas de myélome~~ expérimentaux chez la Souris, que plusieurs tumeurs peuvent se développer simultanément, chacune produisant une immunoglobuline particulière.

Chez l'Homme, la plupart des études en immunofluorescence ont montré l'existence de deux groupes cellulaires différents synthétisant les deux immunoglobulines, mais nous verrons que cet argument n'a pas une grande valeur.

L'évolution clinique et biologique est parfois en faveur de la coexistence, ou de la succession, de deux processus pathologiques indépendants. Dans le cas de LIEVRE (62) (Observation n° 87), myélome "biclonal" Ig G K κ - Ig G K, l'un des constituants disparaît après résection d'une tumeur iliaque. Dans celui de SPENGLER (102) (Observation n° 90), une gammopathie bénigne Ig G κ a disparu après 5 ans d'évolution, tandis que s'installait un tableau clinique de myélome avec immunoglobuline "monoclonale" Ig G λ . Dans l'Observation n° 22 de notre série personnelle, myélome "biclonal", le constituant Ig G λ K, initialement le plus abondant, disparaît en fin d'évolution. Parallèlement la symptomatologie osseuse se stabilise, faisant place à une atteinte neuropathique périphérique.

B / D'autres arguments sont, par contre, en faveur de l'origine monoclonale des deux immunoglobulines homogènes.

* Les études en immunofluorescence :

En 1967, COSTEA (18) (Observation n° 50), chez un sujet atteint de myélome Ig G - Ig A, montre que les deux immunoglobulines sont présentes dans les mêmes plasmocytes.

SANDERS (91) (Observation n° 112), au cours d'une gammapathie "triclonale" Ig G - Ig A - Ig M, montre qu'un groupe cellulaire est capable de synthétiser l'Ig G et l'Ig M.

Dans les observations de RUDDERS (90) (Observation n° 57) et BJERRUM (12) (Observation n° 63), trois groupes cellulaires ont été mis en évidence, dont l'un présentait une fluorescence mixte.

Les plasmocytes myélomateux du cas étudié par STEIN (103) synthétisaient deux immunoglobulines Ig G et Ig M mais l'Ig M n'était pas excrétée.

Dans l'observation de VILLIAUMEY (110) (Observation n° 92), les plasmocytes médullaires contenaient à la fois les deux immunoglobulines.

* Certaines constatations faites chez l'Homme, mais en l'absence de toute gammapathie, vont dans le même sens. TAKAHASHI (107), dans des cultures de cellules médullaires provenant d'un sujet sain et d'un autre atteint de leucémie lymphoïde, note la présence possible, dans la même cellule, de chaînes H γ et μ , ou γ et α .

MELLORS (66), au cours de la réponse immunitaire normale, montre que les centres germinatifs des follicules lymphoïdes contiennent des cellules capables de former deux immunoglobulines différentes, Ig G et Ig M.

* Chez la Souris, LIACOPOULOS (61) a montré en début d'immunisation et pendant une courte période, la possibilité de production par une même cellule splénique de deux anticorps différents contre des antigènes distincts.

NOSSAL (70) a étudié chez le Rat, au cours de l'immunisation, la synthèse successive, par une même cellule, d'une Ig 19 S et d'une Ig 7 S ayant des sites anticorps identiques.

* Arguments statistiques :

L'étude statistique des différents types d'association a été réalisée par BOUVET (14,15) et a montré que la concordance, c'est-à-dire la présence, dans les 2 immunoglobulines pathologiques d'une gammapathie double, de chaînes légères de même Type, est significativement ~~plus~~ fréquente que ne le voudrait l'hypothèse d'une association au hasard.

R. CREYSSEL, dans un travail qui sera prochainement publié (accepté par "Lyon Médical") , a trouvé des résultats comparables.

Ces constatations créent une présomption en faveur d'une communauté structurale de chaînes légères d'origine génétique dans les gammapathies doubles et donc, d'une origine monoclonale des deux immunoglobulines.

* Données des analyses structurales :

Il n'existe actuellement dans la littérature qu'un nombre limité d'observations de gammapathies "bi et oligoclonales" comportant des investigations immunologiques et structurales poussées.

Un caractère fondamental est cependant commun à tous ces cas : l'existence d'une parenté moléculaire d'origine génétique entre les deux, ou plus de deux, constituants anormaux.

1/ Une commutation de chaîne lourde (switch) intéressant un clone en prolifération maligne, intervient vraisemblablement dans la production de certaines gammapathies biclonales hétérotypiques.

Cette hypothèse repose sur l'association, dans un certain nombre de paires d'immunoglobulines "biclonales", de régions Variables de chaînes lourdes (V_H) et de chaînes légères (V_L) identiques, ou quasi-identiques, à des régions constantes

de chaînes lourdes (C_H) différentes.

* cas de WANG (112,113) (observation n°154 : Tableau III, P.110),
: Ig G K Ig M K .

* cas de WOLFENSTEIN-TODEL, RUDDERS (116), (90) (Observation n°57),
Ig G λ - Ig A λ .

* cas de FAIR (31) (Observation n° 59) : Ig G K - Ig A K .

* cas de YAGI, SILVERMAN, SEON (96), (99), (119) (Observation n° 95),
Ig A K Ig M K .

* cas de PENN (80) (Observation n° 71) : Ig G λ - Ig M λ .

Les communautés structurales observées concernent

* d'une part les chaînes légères,

trouvées identiques tant par leur appartenance au même sous-groupe de variabilité (112), (116), (31), (96); que par leurs caractéristiques physicochimiques et antigéniques ;
ou quasi-identiques, présentant un idiotypé commun; mais de faibles différences de séquence (80);

* d'autre part, la portion Variable des chaînes lourdes (V_H)
porteuse des mêmes sous-groupes de variabilité (113), (116), (31);
présentant de longues séquences communes intéressant les régions hypervariables (113), (31).

Le fait fondamental, noté par tous les auteurs, est
le partage par les deux constituants d'une idiotypie commune
de chaîne lourde.

Les études immunocytologiques en fluorescence ont, dans
certains cas, montré la formation des deux constituants par des cellules
distinctes (112), (99), dans d'autres cas par les mêmes cellules (90).
Chez le malade de WANG (112), les cellules produisant l'Ig G et celles
produisant l'Ig M étaient, les unes et les autres, porteuses du déter-
minant antigénique "Ind" commun, ce que démontrait l'étude faite
en immunofluorescence utilisant un antisérum anti-"Ind".

L'hypothèse de l'origine monoclonale de ces gammopathies
doubles peut être raisonnablement admise.

Une prolifération maligne affecte un clone cellulaire unique.

Le mécanisme de la commutation de chaîne lourde porte sur une partie des cellules dérivant de ce clone avec, par exemple, pour ces cellules, passage de la synthèse d'IgM à celle d'IgG de même idiotypie. Ainsi apparaissent deux populations cellulaires distinctes, stades évolutifs d'un même clone : l'étude en immunofluorescence donne un aspect "biclonal".

Les deux immunoglobulines de classe différente produites par ces lignées divergentes, conservent leur marque ancestrale par la possession de structures idiotypiques communes, plus souvent de chaînes légères identiques.

Lors du passage de la synthèse d'IgM à IgG, la cellule passe par un stade où elle édifie les deux immunoglobulines. La prolifération d'un clone fixé à ce "stade charnière" pourrait expliquer la formation par la même cellule de deux immunoglobulines (90).

Cette hypothèse ne remet pas en question la théorie de la sélection clonale, mais les données sur lesquelles elle se fonde sont probablement l'argument le plus valable en faveur du concept "deux gènes, un polypeptide" admis comme prémisse par la plupart des théories de la diversité des anticorps.

§

1/ Dans certaines gammopathies "bi ou oligoclonales", les portions Constantes des chaînes lourdes (C_H) des deux, (ou plus de deux) constituants, sont identiques : gammopathies homotypiques.

La différence intéresse ici les portions Variables des chaînes lourdes (V_H), ou les chaînes légères.

Dans le cas étudié par GOLDROSEN (39) et WANG (114) (Observation n° 91), il existait dans le sérum, deux constituants distincts $IgG_1 \lambda$. La structure des chaînes lourdes apparaissait strictement identique, tant au ce qui concerne la portion Constante (identité des marqueurs G_m) que les portions variables appartenant au même sous-groupe de variabilité $V_H III$; les cartes peptidiques de deux chaînes étaient semblables, ainsi ainsi

ainsi que les 20 premiers résidus N terminaux. Les chaînes légères avaient des régions Constantes (C_L) identiques (Oz) mais des régions Variables (V_L) différentes.

Les cas de macroglobulinémies oligoclonales étudiés par HARBOE (43) et HANNESTAD (40, 41, 42), ont permis de mettre en évidence la relative fréquence avec laquelle des macroglobulines humaines apparemment homogènes, "monoclonales", sont en fait hétérogènes : l'hétérogénéité constatée se différenciant bien tant de l'hétérogénéité dimensionnelle, polymérique, que de l'hétérogénéité polymorphique post-synthétique, l'une et l'autre définies au début de ce travail (Chapitre I, Définition).

Deux cas ont fait l'objet d'études plus détaillées (42), l'un (sérum Noe.) comportant deux constituants Ig M K - Ig M K, l'autre (sérum Tö.) en comportant quatre : Ig M K - Ig M K - Ig M K - Ig M K. L'hétérogénéité est, de plus, marquée par des réactivités différentes vis-à-vis de polysaccharides bactériens. Les différences de structure concernent la portion Variable des chaînes K (sérum Tö.) ou des chaînes μ (sérum Noe.), bien que les sous-groupes de variabilité soient les mêmes pour les constituants Ig M d'un même malade, dans les deux observations.

Dans le cas de AUQUIER (4) (Observation n° 86), les deux constituants Ig G₂ K sont identiques sur le plan antigénique, les sérums anti-"Ind" obtenus avec l'un et l'autre étant totalement absorbés au cours d'expériences croisées. La différence porte uniquement sur la mobilité électrophorétique.

Les communautés structurales que présentent les constituants "monoclonaux" dans ces observations, sont très importantes.

Le fait essentiel est l'existence d'une structure antigénique individuelle commune, associée à des variations limitées des portions Variables de chaînes lourdes (V_H), ou légères (V_L), touchant, semble-t-il, les zones hypervariables.

En l'absence d'études cellulaires en immunofluorescence, ces cas soulèvent, du fait de l'identité antigénique, l'hypothèse d'une muta-

tion d'une partie du clone. WANG (114) suggère l'hypothèse d'un "switch" somatique" intéressant la portion Variable, qui aboutirait à la création de deux sous-clones restant très étroitement apparentés, élaborant des immunoglobulines très voisines.

3/ Enfin, un type très particulier de gammapathie double est celui étudié par VILLIAUMEY (110) (Observation n° 92), ROUVET (13,14), ORIOL (74).

Il concerne une gammapathie $\text{Ig G}_{1\text{K}} - \text{Ig G}_{1\text{L}}$ pour laquelle a été démontrée la similitude idiotypique des chaînes lourdes qui appartiennent au même sous-groupe de variabilité $\text{V}_{\text{H}1}$ et possèdent divers peptides communs. Les chaînes légères sont entièrement différentes, tant par leurs portions Constantes (C_{L}) que Variables (V_{L}).

Les plasmocytes médullaires étudiés en immunofluorescence contenaient à la fois les deux immunoglobulines.

L'observation de HOPPER (46) (Observation n° 79), concernant une association $\text{Ig G} - \text{Ig M}$, est voisine et traduit l'addition d'une commutation de chaîne lourde aux autres mécanismes de diversification. Les deux immunoglobulines, présentes dans les mêmes cellules, comportent des chaînes légères de types différents, et diffèrent par leurs sous-groupes V_{H} .

C/ En conclusion, l'existence de gammapathies biclonales "stricto sensu", c'est-à-dire correspondant au développement simultané de clones pathologiques indépendants, est donc, en l'état actuel des connaissances, aléatoire. Les études en immunofluorescence ne peuvent apporter un élément de certitude.

A l'inverse, pour tous les cas de gammapathies doubles, ou multiples, qui ont fait l'objet d'études structurales poussées, nous avons la quasi certitude d'une origine monoclonale des deux (ou plus de deux) constituants. En effet, les constituants en cause possèdent toujours une communauté antigénique de base, témoin très probable d'une origine ancestrale

commune d'un caractère monoclonal. Cette image de marque étant plus ou moins masquée selon les cas, par la différenciation tant moléculaire que cellulaire, qui crée la gammapathie dite biclonale.

Il est possible, néanmoins, que sur un terrain de déficit immunitaire (syndromes de déficience immunologique du jeune enfant, sujet âgé), la réponse immunitaire à une stimulation antigénique soit d'un type particulier.

Alors que chez le sujet normal, la réponse immunitaire est hétérogène, avec un grand nombre de clones produisant des anticorps différents, chez le sujet déficitaire, il n'existerait qu'un nombre limité de cellules précurseurs pouvant assurer la réponse immunitaire, laquelle aurait alors un caractère d'hétérogénéité restreinte.

Mais ceci n'est qu'une hypothèse et, bien que leur existence paraisse probable sur le plan statistique, il n'y a pas actuellement une seule preuve formelle en faveur des gammapathies biclonales "stricto sensu".

C O N C L U S I O N S

L'analyse clinique, radiologique, hématologique de 114 observations (dont 36 personnelles) et l'étude biologique de 215 cas (dont 36 personnels) de gammopathies "bi et oligoclonales" nous conduisent aux conclusions suivantes :

1. - Elles représentent environ 2 % de l'ensemble des immunoglobulinopathies.
2. - Toutes les associations de constituants "monoclonaux" appartenant aux différentes classes de chaînes lourdes et aux différents types de chaînes légères sont possibles. L'étude des différentes combinaisons de chaînes lourdes ne montre pas d'associations préférentielles de certaines classes. En revanche, les constituants "monoclonaux" ont, plus souvent que ne le laisse prévoir la répartition théorique, des chaînes légères de type identique.
3. - Elles se rencontrent un peu plus souvent chez l'homme (61 %) que chez la femme, dans la deuxième moitié de la vie essentiellement (âge moyen = 67 ans).
4. - Elles s'observent surtout dans le cadre des maladies immuno-prolifératives malignes : plasmocytoses malignes (50,8 %) et syndromes lymphoprolifératifs (32,4 %). Elles sont parfois "associées" à des affections perturbant l'immunité (9 %) (rhumatismes inflammatoires en particulier) et elles peuvent également survenir de façon "apparemment isolées" (5,2 %).
Les gammopathies "bi et oligoclonales" dont l'un des constituants est une IgA sont fréquemment notées dans les plasmocytoses malignes (67,3 %), celles dont l'une des immunoglobulines "monoclonales" est une IgM relèvent essentiellement de syndromes lymphoprolifératifs (72,7 %) tandis que les gammopathies IgG - IgG sont assez souvent "associées" ou "apparemment isolées" (38 %).
5. - Les manifestations cliniques, radiologiques, et hématologiques des maladies immuno-prolifératives malignes sont voisines de celles rencontrées dans les affections homologues avec constituant monoclonal unique, quoique présentant plus volontiers un caractère paucisymptomatique.

.../.. recto

C O N C L U S I O N S (suite)

.../..

6. - L'évolution de ces maladies ne semble pas influencée par le caractère particulier du désordre humoral.

7. - Les gammopathies "bi et oligoclonales" constituent un modèle biologique d'un intérêt majeur pour la compréhension de la synthèse des immunoglobulines.

La conception qu'implique le terme de "biclonal" est celle de l'évolution maligne, parallèle, de deux clones cellulaires indépendants, produisant des populations moléculaires homogènes.

Mais elle est remise en question par des études cytologiques en immunofluorescence montrant la production possible, par une même cellule lympho-plasmocytaire, de deux immunoglobulines monoclonales. De plus les analyses structurales montrent la fréquence avec laquelle, dans une gammopathie double, les différents constituants possèdent en commun certains motifs structuraux.

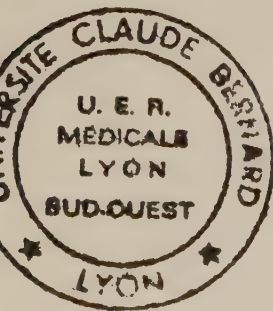
Certaines gammopathies "biclonales" fournissent la démonstration de l'existence possible d'une commutation (switch) de la classe de chaînes lourdes, alors que sont conservées pour les deux constituants, les mêmes structures idiotypiques, hypothèse qui reste compatible avec la théorie de la sélection clonale et la conception génétique "deux clones, un polypeptide".

Nous ne pouvons cependant, éliminer d'authentiques "gammopathies biclonales" "stricto sensu", notamment lorsqu'un terrain de déficience immunitaire peut favoriser une réponse clonale unique ou multiple.

Le Président de la Thèse
(Nom et signature)
Professeur E. Lejeune

(Signature)

Vu, Le Directeur de l'U.E.R. Sud-Ouest



(Signature)
M. ROBERT

Vu et Permis d'Imprimer
Lyon, le

13 MAI 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard
~~Le Président de l'Université Claude Bernard~~
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN

~~XXXXXXXXXX~~

B i b l i o g r a p h i e

1. Adelson H.T.
Macroglobulinemia of Waldenström apparently associated with two paraproteins.
New Engl.J.Med., 1961, 265, 20-23
2. Alami S.Y., Reese M.H., Bowman R.O. and Race G.J.
Lymphosarcoma with two serum Ig G M-components of different Light-chain types.
Amer.J.Clin.Path., 1969, 51, 185-193
3. Alcalay M., Reboux J.F., Vivant R., Fauvet J.M. et Bontoux D.
Polyarthrite séronégative, vascularite, et double gamma-pathie monoclonale Ig A et Ig D non myélomateuse.
Rev.Rhum., 1974, 41, 693-697
4. Auquier L., Rousselet F., Paolaggi J.B. et Rouques Cl.
Un cas de myélome multiple comportant à l'électrophorèse un double pic de paraprotéïne Ig G de structure antigénique identique (type γ_2 κ_2).
Sem.Hôp.Paris, 1971, 47, 1751-1757
5. Awdeh Z.L., Williamson A.R. and Askonas B.A.
One cell - One immunoglobulin. Origin of limited heterogeneity of myeloma proteins.
Biochem.J., 1970, 116, 241-248
6. Axelsson U., Bachmann R. and Hällen J.
Frequency of pathological proteins (M-components) in 6,995 sera from an adult population.
Acta Med.Scand., 1966, 179, 235-247
7. Bachmann R.
Simultaneous occurrence of two immunologically different M-components in serum.
Acta Med.Scand., 1965, 177, 593-599

8. Ballieux R.E., Imhof J.W., Mul N.A.J., Zegers B.J.M.
and Stoop J.W.
Pathology of immunoglobulins.
Clin.Chim.Acta, 1968, 22, 7-13

9. Baron M.G., Fernandez A.M., Duran A., Montero J.M.
Ordonez A., Gasalla R.
Mieloma Biclonal (Ig G e Ig A).
Rev.Clin.Esp., 1973, 128, 345-348

10. Becq-Giraudon B., Yver L., Sudre Y., Hurez D.,
Gombert J. et Alcalay D.
Maladie de Waldenström associée à un syndrome de Sjögren.
Double population d'Ig M (λ et κ). Evolution sous
Chlorambucil*.
Nouv.Presse Méd., 1976, 5, 137-138

11. Bihrer R., Fleury R. und Morell A.
Biklonale Paraproteinämie.
Schweiz Med.Wschr., 1974, 104, 39-45

12. Bjerrum O.J., Weeke B.
Two M-components (γ G K and γ M λ) in different cells
of the same patient.
Scand.J.Haemat., 1968, 5, 215-223

13. Bouvet J.P., Buffe D., Oriol R. and Liacopoulos P.
Two myeloma globulins Ig G₁K and Ig G₁ λ from a single
patient.
II. Their common cellular origin as revealed by immuno-
fluorescence studies.
Immunology, 1974, 27, 1095-1101

14. Bouvet J.P.
Origine monoclonale des doubles paraprotéïnes.
Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1975

15. Bouvet J.P., Feingold J., Oriol R. and Liacopoulos P.
Statistical study on double paraproteinemias. Evidence
for a common cellular origin of both myeloma globulins.
Biomedicine, 1975, 22, 517-523

16. Brendel S., Mulder J. and Verhaar M.A.T.
Heterogeneity of monoclonal immunoglobulin G proteins
studied by isoelectric focusing.
Clin.Chim.Acta, 1974, 54, 243-248

17. Chen J.P. and Tomasi T.B.
Antigenic properties of the Fab fragment of human Ig M :
antigenic determinants common to Ig M and Ig G.
J.Immun., 1972, 109, 623-629

18. Costea N., Yakulis V.J., Libnoch J.A., Pilz C.G.
and Heller P.
Two myeloma globulins (Ig G and Ig A) in one subject
and one cell-line.
Amer.J.Med., 1967, 42, 630-635

19. Couderc J., Bleux C., Birrien J.L. and Liacopoulos P.
Transient appearance of cells secreting antibody
of different specificities after immunization of mice
with trinitrophenylated erythrocytes.
J.Immun., 1973, 111, 1155-1163

20. Creyssel R. et Richard G.B.
L'hétérogénéité des protéines myélomateuses.
Acta Med.Scand., 1966, Suppl.445, 171-177

21. Creyssel R. et Cordier J.F.
Diagnostic biochimique et valeur sémiologique des immuno-
globulines monoclonales sériques et urinaires.
Cah.Méd.Lyonnais, 1974, 50 : 31, 2399-2413 - 32, 2475-2482

.../..

22. Creyssel R., Gibaud A., Cordier J.F. and Boissel J.P.
The frequency distribution of Heavy-chain classes and light-chain types of 1,000 monoclonal immunoglobulins.
Biomedicine, 1975, 22, 41-48
23. Curtain C.C.
Immuno-cytochemical localization of two abnormal serum globulins in one bone-marrow smear.
Austr. Ann. Med., 1964, 13, 136-138
24. Dammaco F., Trizio D. and Bonomo L.
A case of Ig A κ myelomatosis with two urinary Bence-Jones proteins (BJ κ and BJ λ) and multiple chromosomal abnormalities.
Acta Haemat., 1969, 41, 309-320
25. Danon F., Clauvel J.P. et Seligmann M.
Les paraprotéïnes de type Ig G et Ig A en dehors de la maladie de Kahler.
Rev. Franç. Et. clin. biol., 1967, 12, 681-701
26. Dittmar K., Kochwa S., Zucker-Franklin D., Gralnick H. et Wasserman L.R.
Coexistence of polycythemia and biclonal gammopathy (γ G κ and γ A λ) with two Bence-Jones proteins (BJ κ and BJ λ)
Blood, 1965, 26, 881-
27. Drivsholm A.A. and Clausen J.
The relationship between the cytology and the immuno-electrophoretic pattern in 105 cases of myelomatosis.
Acta Med. Scand., 1964, 175, 609-620
28. Dryll A., Rousselet F., Ryckewaert A., Kahn M.F., Duguet M. et De Sèze S.
Rhumatismes inflammatoires et paraprotéïnes en dehors du myélome et de la maladie de Waldenström. Etude de 18 observations personnelles de cette association.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 2135-2147

29. Engle R.L. and Nachman R.L.
Two Bence-Jones proteins of different immunologic types
in the same patient with multiple myeloma.
Blood, 1968, 27, 74-77
30. Fahey J.L., Carbone P.P., Rowe D.S. and Bachmann R.
Plasma-cell myeloma with D myeloma protein (Ig D myeloma)
Amer.J.Med., 1968, 45, 373-380
31. Fair D.S., Krueger R.G., Gleisch G.L. and Kyle R.A.
Studies on Ig A and Ig G monoclonal proteins derived
from a single patient. Evidence for shared individually
specific antigenic determinants.
J.Immun., 1974, 112, 201-209
32. Fateh-Moghadam A., Wurz H., Oeser R.M. und Knedel M.
Doppelparaproteinämie.
Dtsch.Med.Wschr., 1968, 36, 1695-1702
33. Fateh-Moghadam A., Beil E., Borchers H., Asamer H.
und Raab Ch.
Plasmozytom, makroglobulinämie Waldenström und Morbus
Paget bei einem Patienten mit Ig A κ + Ig M κ Doppel-
paraproteinämie und Bence-Jones protein (Typ κ).
Blut, 1970, 21, 146-154
34. Fateh-Moghadam A., Lamerz R., Knedel M. und Tsirimbas B.
Elektrophoretische Klassen und Gruppenverteilung von
"paraproteinen" und normalen Immunglobulinen.
Klin.Wschr., 1971, 49, 458-467
35. Fine J.M. et Creyssel R.
Contribution à l'étude immunochimique des "globulines
anormales" du sérum au cours du myélome.
Rev.Franc.Et.clin.biol., 1961, 6, 766-

.../..

36. Fine J.M., Zakin M.M., Faure A., Ropartz C., Rivat E., Rivat L. et Boffa G.A.
Etude immunochemique de 5 cas de dysglobulinémies "diclonales".
Rev.Franç.Transfusion, 1968, 11, 223-241
37. Finegold I., Fahey J.L. and Granger H.
Synthesis of immunoglobulins by human cell-lines in tissue culture.
J.Immun., 1967, 99, 839-848
38. Gelfand E.W., Baumal R., Huber J., Crockston M.C. and Shumak K.H.
Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease.
New Engl.J.Med., 1973, 289, 1385-1389
39. Goldrosen M.H., Pruzanski W. and Freedman M.H.
Structural and immunological studies of two Ig G₁ λ myeloma proteins from a single patient.
Immunochemistry, 1972, 9, 387-404
40. Hannestad K. and Christensen T.B.
Multiple M-components in a single individual.
I. The structural relationship of two serum γ M K M-components as revealed by combining specificity and individual antigenic specificity.
Immunochemistry, 1970, 7, 899-915
41. Hannestad K. and Christensen T.B.
Multiple M-components in a single patient.
II. Studies on urinary Fab μ -like fragments in macroglobulinemia.
Immunochemistry, 1971, 8, 917-931

.../..

42. Hannestad K. and Sletten K.
Multiple M-components in a single individual.
III. Heterogeneity of M-components in two macroglobulinemia sera with antipolysaccharide activity.
J.Biol.Chem., 1971, 246, 6982-6990
43. Harboë M., Hannestad K. and Sletten K.
Oligoclonal macroglobulinemia.
Scand.J.Immun., 1972, 1, 13-26
44. Henley W.L.
Analysis of F δ antigen in Gamma and Mu paraproteins with shared idiotypy.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 1973, 142, 902-905
45. Heremans J.F. and Heremans M.Th.
Immuno-electrophoresis.
Acta Med.Scand., 1961, Suppl.367, 27-59
46. Hopper J.E.
Comparative studies on monotypic Ig M λ and Ig G κ from an individual patient. Evidence for shared V_H idiotypic determinants.
J.Immun., 1975, 115, 1101-1107
- 46 bis. Hrnčirova L., Machova L.
Myeloma with double paraproteinemia in unusual combination.
Vnitřní Lek., 1975, 21, 333-336
47. Hurez D., Preud'Homme J.L. et Seligmann M.
Synthèse des immunoglobulines : données récentes et intérêt en hématologie.
Actual.hématol., 3ème éd., Masson édit., Paris, 1969, 210-225

.../..

48. Imhof J.W. and Ballieux R.E.
Mono, di and tri-clonal gammopathies.
Proc.IX th Congr.Europ.Soc.Haemat., Lisboa, 1963
49. Imhof J.W., Ballieux R.E., Mul N.A.J. and Poën H.
Monoclonal and diclonal gammopathies.
Acta Med.Scand., 1966, Suppl.445, 102-108
50. Jaeger M. et Lapp R.
Une leucémie lymphoïde chronique avec syndrome
de Waldenström à double paraprotéine et syndrome
de carence en anticorps.
Schweiz Med.Wschr., 1967, 97, 1461-1462
51. Jensen K., Jensen K.B. and Olesen H.
Three M-components in serum from an apparently
healthy person.
Scand.J.Haemat., 1967, 4, 485-488
52. Josephson A.S., Nicastrì A., Price E. and Biro L.
H_u chain fragments and monoclonal Ig A in a lympho-
proliferative disorder.
Amer.J.Med., 1973, 54, 127-135
53. Kaboth U., Kattermann R., Arnold R. und Hauswaldt C.
Immuno-elektrophoretische Untersuchungen an einer pluri-
klonalen Gammopathie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 1968, 74, 469-
54. Keller H., Spengler G.A., Skvaril F., Flury W.,
Nosedà G. und Riva G.
Zur Frage der Heavy-chain Disease. Ein Fall von Ig G -
Heavy-chain Fragment und Ig M K Paraproteinnämie mit
Plasmazellen-Leukämie.
Schweiz Med.Wschr., 1970, 100, 1012-1022

.../...

55. Kellner R., Otto Sz, Pump K. and Kovacs G.
Two cases of Waldenström syndrome.
Haematologia, 1968, 2, 371-380
56. Kistner S. and Norberg R.
The simultaneous occurrence of two different
myeloma proteins.
Scand.J.Clin.Invest., 1965, 17, 321-324
57. Kjeldsen K., Asfeldt U.H.
Macroglobulinemia or multiple myeloma.
Acta Med.Scand., 1963, 174, 407-413
58. Laurell C.B. and Snigurowicz J.
The frequency of K and λ chains in pathologic
serum γ G, γ A, γ D and γ μ immunoglobulins.
Scand.J.Haemat., 1967, 4, 46-52
59. Lejeune E., Creyssel R., Bouvier M., Queneau P.,
Arnaud Ph. et Dechavanne M.
Gammopathie biclonale. (A propos de l'étude isotopique
d'un cas observé au cours du myélome).
Rev.Rhum., 1972, 39, 709-716
60. Levin A.S., Fudenberg H.H., Hopper J.E., Wilson S.K.
and Nisonoff A.
Immunofluorescent evidence for cellular control
of synthesis of Variable regions of Light and Heavy
chains of immunoglobulins G and M by the same gene.
Proc.Nation.Acad.Sci., 1971, 68, 169-171
61. Liacopoulos P., Amstutz H. and Gille F.
Early antibody-forming cells of double specificity.
Immunology, 1971, 20, 57-66

.../..

62. Lièvre J.A., Camus J.P., Darcy M., Crouzet J.
et Guillien P.
Myélome avec tumeur iliaque (résection, reconstruction
au ciment plastique, effet sur les paraprotéïnes).
Ann.Méd.Int., 1971, 122, 663-668
63. Maldonado J.E., Brown A.L., Bayrd E.D. and Pease G.L.
Ultrastructure of myeloma cell.
Cancer, 1966, 19, 1613-1627
64. Maldonado J.E., Williams R.C., Silverstein M.N.
and Harrison E.G.
Lymphosarcoma with Bence-Jones proteinuria (Type K)
and Ig G serum M-component (Type λ) : a bitypic gamma-
pathy.
Mayo Clin.Proc., 1970, 45, 413-425
65. Mannik M. and Kunkel H.G.
Classification of myeloma proteins, Bence-Jones proteins
and macroglobulins into two groups on the basis of common
antigenic characters.
J.Exper.Med., 1962, 116, 859-877
66. Mellors R.C. and Korngold L.
The cellular origin of human immunoglobulins
(γ_2 , γ_{1M} , γ_{1A}).
J.Exper.Med., 1963, 118, 387-395
67. Michaux J.L. et Heremans J.F.
Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders
other than myeloma or macroglobulinemia.
Amer.J.Med., 1969, 46, 562-579
68. Montgomery P.C., Skandera C.A. and Kahn R.L.
Evidence for the induction of two antibodies with ident-
ical combining sites in outbred animals.
Nature, 1975, 256, 138-140

.../..

69. Nisonoff A., Wilson S.K., Wang A.C., Fudenberg H.H. and Hopper J.E.
Genetic control of the biosynthesis of Ig G and Ig M.
Progr.Immunol., 1971, 62-70
70. Nossal G.J.V., Szenberg A., Ada G.L. and Austin C.M.
Single cell studies on 19 S antibody production.
J.Exper.Med., 1964, 119, 485-502
71. Nutt Mc, D.R., Fudenberg H.H.
Ig G myeloma and Waldenström macroglobulinemia.
coexistence and clinical manifestations in one patient.
Arch.Intern.Med., 1973, 131, 731-734
72. Oberdörfer Von, A., Schnauffer K., Lange H.J. und Neiss A.
Zur verteilung von Paraprotei nämien nach geschlecht und alter
der Patienten. Paraprotein-Klassen, Subklassen und Leicht-
-ketten-Typen.
Z.Klin.Chem., 1973, 51-64
73. Odeberg H., Berlin S.O., Weingart L.
Familiär förekomst av M-Komponent och myelom.
Nord.Med., 1967, 78, 953-
74. Oriol R., Huerta J., Bouvet J.P. and Liacopoulos P.
Two myeloma globulins Ig G₁K and Ig G₁λ from a single
patient.
1. Purification and immunochemical characterization.
Immunology, 1974, 27, 1081-1093
75. Otto Sz.
Dilution-comparative immuno-electrophoresis for the investig-
ation of double paraproteinaemia.
Haematologia, 1971, 5, 447-449

.../..

76. Otto Sz, Puskâs E., Medgyesi G.A., Gergely J.
Diclonal and multiple gammopathies.
Haematologia, 1972, 6, 471-487
77. Pasquier J. et Rousset H.
Les dysglobulinémies des sujets âgés.
Lyon Méd., 1975, 233, 397-409
78. Péaud P.Y.
Les hémopathies lymphocytaires chroniques avec composant monoclonal : à propos de 84 observations.
Etude anatomoclinique. Approche nosologique.
Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon, 1974, n°273
79. Peltier A.P.
Immunoglobulines et dysglobulinémies.
Rev.Rhum., 1974, 41, 557-571
80. Penn G.M., Kunkel H.G. and Grey H.M.
Sharing of individual antigenic determinants between a γ G and a γ M proteins in the same myeloma serum.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., 1970, 35, 660-665
81. Pernis B., Forni L. and Amante L.
Immunoglobulins as cell receptors. Conference on immunoglobulins.
Ann.N.Y.Acad.Sci., 1971, 190, 420-431
82. Polimeni R., Celentano R., Profenna L.
Su di un caso di gammapatia apparentemente biclonale.
Progr.Med.Roma, 1971, 27, 477-483
83. Potier J., Thomas M., Lanièce M., Ramon P. et Jame P.
Dysglobulinémie monoclonale à Ig M précédée d'une gamma-pathie monoclonale à Ig G.
Nouv.Presse Méd., 1976, 5, 5

.../...

84. Potter M.
Plasma-cell neoplasia in single host, a mosaic of different protein-producing cell types.
J.Exper.Med., 1962, 115, 339-350
85. Prendergast R.A., Grey H.M., and Kunkel H.G.
Recombination of Heavy and Light chains of human gamma A myeloma proteins : formation of hybrid molecules and configuration specificity.
J.Exper.Med., 1966, 124, 185-197
86. Pruzanski W., Underdown B., Silver E.H. and Katz A.
Macroglobulinemia - Myeloma, double gammopathy.
A study of four cases and a review of the literature.
Amer.J.Med., 1974, 57, 259-266
- 86 bis. Queneau P., Roillet P., Toussaint F., Amourdedieu J.,
Deplante J.P., Bouvier M. et Lejeune E.
Le myélome multiple en pratique rhumatologique.
J.Méd.Lyon, 1974, 55, 689-706
87. Radl J., Chott L. und Rihová D.
Ein fall von Myelom und bildung zweier un antigenen
hinsicht unterschiedlicher Paraproteine.
Klin.Wschr., 1966, 44, 1117-1119
88. Roillet P.
Aspects cliniques, radiologiques et biologiques
du myélome : à propos de 88 cas observés en milieu
rhumatologique.
Thèse de Doctorat en Médecine, Lyon, 1972, n°72
89. Rosen B.J., Smith T.W. and Bloch K.J.
Multiple myeloma associated with two serum M-components,
 γ G Type K and γ A Type λ .
New Engl.J.Med., 1967, 17, 902-907

.../...

90. Rudders R.A., Yakulis V. and Heller P.
Double myeloma. Production of both Ig G Type λ and Ig A Type λ myeloma proteins by a single plasma-cell line.
Amer.J.Med., 1973, 55, 215-226
91. Sanders J.H., Fahey J.L., Finegold I., Ein D., Reisfeld R. and Berard C.
Multiple anomalous immunoglobulins : clinical, structural and cellular studies.
Amer.J.Med., 1969, 47, 43-59
92. Sany J., Morlock G., Clot J., Baldet P., Carcassonne Y. et Serre H.
Leucémie lymphoïde chronique et myélome multiple.
Rev.Rhum., 1976, 43, 1-9
93. Scheurlen P.G.
Plasmozytom mit mehrfächer Proteinanomalie.
Dtsch.Med.Wschr., 1964, 89, 42-45
94. Schneider W.
Zur Diagnostik seltener Paraproteine.
Blut, 1970, 20, 4-13
95. Seligmann M., Fourcade A., Danon F. et Basch A.
Types K et λ des chaînes légères des macroglobulines (Ig M) pathologiques humaines.
Rev.Franc.Et.Clin.Biol., 1967, 12, 998-1002
96. Seon B.K., Yagi Y., Pressman D.
Monoclonal Ig A and Ig M in the serum of a single patient, identity of Light-chains from Ig A (K) and Ig M (K).
J.Immun., 1973, 110, 345-349

.../...

97. Seon B.K., Yagi Y. and Pressman D.
Comparative chemical study of α and μ chains
from a single patient.
J.Immun., 1973, 111, 1285-1287
98. Shimizu M., Asai I., Tsukada T., Miwa S.,
Kitamura M., Harada K.
A case with two M-components of Ig G.
Acta Haemat.Jap., 1967, 30, 276
99. Silverman A.Y., Yagi Y., Pressman D., Ellison R.R.
and Tormey D.C.
Monoclonal Ig A and Ig M in the serum of a single
patient. Immunofluorescent identification of cells
producing Ig A and Ig M.
J.Immun., 1973, 110, 350-353
100. Skvaril F., Juricic D., Spengler G.A. and Morell A.
The Ig G subclass distribution in double M-components
sera.
Prot.Biol.Fluids, 1973, 273-277
101. Snigurowicz J., Murawski K., Kraj M., Jozwiak W.
and Zupanska B.
Defective (incomplete) synthesis of immunoglobulin
Heavy polypeptide chain as a cause of myelom-like
disease.
Clin.Chim.Acta, 1968, 22, 187-193
- 101 bis. Solomon A.
Bence-Jones proteins and Light-chains of immunoglobulins.
New Engl.J.Med., 1976, 294, n°1 : 17-23, n°2 : 91-98
102. Spengler G.A., Steinberg A.G. and Skvaril F.
Development of a second monoclonal immunoglobulin G
in a patient with late manifestation of myeloma.
Acta Med.Scand., 1972, 192, 309-314

.../...

103. Stein H. and Kaiserling E.
Myeloma producing non secretory IgM and secretory IgG.
Scand.J.Haemat., 1974, 12, 274-283
104. Stoop J.W., Ballieux R.E. and Weyers H.A.
Paraproteinemia with secondary immune globulin deficiency in an infant.
Pediatrics, 1962, 29, 97-104
105. Streiff F., Humbert J.C., Bertrand F., Watelet M. et Paysant P.
Fréquence des gammopathies monoclonales isolées. Confrontation bioclinique à propos de 394 cas d'immunoglobulines pathologiques.
Nouv.Rev.Franc.Hémat., 1971, 11, 636-641
106. ~~Szeinberg~~ A., Weissman S.L. and Truman G.
A case of multiple myeloma with two abnormal serum globulin fractions detected by means of paper electrophoresis.
Amer.J.Clin.Path., 1959, 32, 257-260
107. Takahashi M., Tanigaki N., Yagi Y., Moore G.E. and Pressman D.
Presence of two different immunoglobulin Heavy-chains in individual cell of established human hematopoietic cell-lines.
J.Immun., 1968, 100, 1176-1183
- 107 bis. Takashi Isobe and Osserman E.F.
Pathologic conditions associated with plasma-cell dyscrasia : a study of 806 cases.
Ann.N.Y.Acad.Sci., 1971, Special n°190, 507-518
108. Tischendorf Von, F.W., und Heckner F.
Atypisches Plasmozytom mit $\gamma_{G_3}K-\gamma_{MK}$.
Doppelparaproteinämie, Bence-Jones protein (Typ K) und Lysozymurie.
Haemat.Blut-Transfus., 1969, 8, 162-167

109. Vaerman J.P., Johnson L.B., Mandy W. and Fudenberg H.H.
Multiple myeloma with two paraprotein peaks :
an instructive case.
J.Labor.Clin.Med., 1965, 65, 18-25
110. Villiaume J., Bouvet J.P., Di Menza C. et Boccara M.
Myélome plasmocytaire "monoclonal" à deux paraprotéïnes,
Ig G κ et Ig G λ .
Nouv.Presse Méd., 1974, 3, 2707-2711
111. Waldenström J.
Clinical diagnosis and biochemical findings in material
of 296 sera with M type, narrow, γ -globulins.
Acta Med.Scand., 1961, Suppl.367, 110-119
112. Wang A.C., Wang I.Y.E., Mc Cormick J.N. and Fudenberg H.H.
The identity of Lightchains of monoclonal Ig G and monoclonal
Ig M in one patient.
Immunochemistry, 1969, 6, 451-459
113. Wang A.C., Wilson S.K., Hopper J.E., Fudenberg H.H.
and Nisonoff A.
Evidence for control of synthesis of the Variable regions
of the Heavy-chains of immunoglobulins G and M by the same
gene.
Proc.Nation.Acad.Sci.N.Y., 1970, 66, 337-343
114. Wang A.C., Fudenberg H.H., Goldrosen M.H., Freedman M.H.
Chemical studies of Heavy-chains of two Ig G λ myeloma
proteins from a single patient.
Immunochemistry, 1972, 9, 473-479
115. Wetter O., Hertenstein Ch.
Untersuchungen bei multiplem Myelom mit doppelter
Proteinanomalie.
Klin.Wschr., 1966, 44, 1111-1117

.../...

116. Wolfenstein-Todel C., Franklin E.C. and Rudders R.A.
Similarities of the Light-chains and the Variable regions
of the Heavy-chains of the IgG₂ λ and IgA₁ λ myeloma
proteins from a single patient.
J.Immun., 1974, 112, 871-876
117. Wollheim F.A. and Snigurowicz J.
Studies on the macroglobulins of human serum IV :
the frequency of Light-chain types κ and λ in poly-
clonal γ M.
Scand.J.Haemat., 1967, 4, 111-117
118. Wuhrmann F., Wunderly Ch.
Les protéines du sang humain.
Coll.Institut Pasteur, Flammarion édit., Paris 1961
119. Yagi Y. and Pressman D.
Monoclonal Ig A and Ig M in the serum of a single
patient. Sharing of individually specific determinants
between Ig A and Ig M.
J.Immun., 1973, 110, 335-344
120. Zawadzki Z.A. and Edwards G.A.
M-components in immunoproliferative disorders.
Electrophoretic and immunologic analysis of 200 cases.
Amer.J.Clin.Path., 1967, 48, 418-430
121. Zawadzki Z.A. and Benedek T.G.
Rheumatoid arthritis, dysproteinemic arthropathy
and paraproteinemia.
Arthritis Rheum., 1969, 12, 555-568
122. Zinneman H.H. and Seal U.S.
Double spike in myeloma serum due to retention
of Light-chains.
Arch.Intern.Med., 1969, 124, 77-80

S o m m a i r e

Remarque : les observations de la série personnelle (36) et de la littérature (78) sont numérotées de 1 à 114.

Pour faciliter les renvois à ces numéros et aux tableaux synoptiques correspondants, un INDEX de pagination des numéros 1 à 114 des observations étudiées complètement, se trouve AU VERSO de la première page de garde de la Thèse.

	<u>/ pages /</u>
Introduction - Historique	1
Chapitre I - Définition	7
Chapitre II - Observations personnelles	10
Chapitre III - Observations de la littérature	92
Chapitre IV - Etiologie	115
Chapitre V - Clinique	131
Chapitre VI - Etude radiologique	141
Chapitre VII - Etude hématologique et cytologique	144
Chapitre VIII - Etude biologique	150
Chapitre IX - Evolution	160
Chapitre X - Etude nosologique	162
Conclusions	170
Bibliographie	1 à 18 (122 réf.)

Les observations détaillées des cas de la série personnelle commencent page 11. Chaque observation porte en exergue son n° retrouvé sur le tableau synoptique correspondant, soit par l'Index, soit à partir de la page 81.

Les observations de la littérature (37 à 114) à ne sont présentées que sous forme de tableaux synoptiques à partir de la page 93.

Les observations sans renseignements cliniques de la littérature (115 à 215) figurent par Réf. d'auteur, de date de publication et d'association de constituants anormaux dans les Tableaux II, III, IV, V, VI, VII, de la page 109 à la page 114.

A.G.E.L. U.N.E.F.

74 rue Pasteur

69007 LYON